

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 317 192**

⑮ Int. Cl.:

C07D 333/54 (2006.01)

C07D 333/56 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05707417 .1**

⑯ Fecha de presentación : **10.02.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1740568**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

⑭ Título: **Derivados de benzofurano y benzotiofeno útiles para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.**

⑩ Prioridad: **12.02.2004 GB 0403148**

⑬ Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.04.2009**

⑭ Inventor/es: **Harling, John, David;**
Lambeth, Paul, Francis y
Livermore, David, George

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.04.2009**

⑭ Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Derivados de benzofurano y benzotiofeno útiles para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos. En particular, la presente invención se refiere compuestos que activan los receptores activados por proliferados de peroxisoma (PPARh). La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos; su uso en medicina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PPAR.

10 Varios factores de riesgo independientes se han asociado con la enfermedad cardiovascular. Entre estos se incluyen hipertensión, mayores niveles de fibrinógeno, niveles elevados de triglicéridos, niveles elevados de colesterol LDL, niveles elevados de colesterol total y niveles bajos de colesterol HDL. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para tratar afecciones caracterizadas por niveles elevados de LDL-c. Se ha demostrado que la 15 disminución del LDL-c no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos pacientes, en particular en aquéllos con niveles normales de LDLc. Este grupo de población se identifica por el factor de riesgo independiente de bajos niveles de HDLc. El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con niveles bajos de HDLc todavía no se ha abordado con éxito con terapia farmacológica (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

20 El síndrome X (que incluye el síndrome metabólico) se define, en términos generales, como una colección de anomalías, entre las que se incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de los siguientes: triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas LDL pequeñas densas y el inhibidor 2 del activador de plasminógeno (PAI-1), y disminución de los niveles de HDL-c.

25 La DMNID se describe como la resistencia a la insulina que, a su vez, causa un gasto anómalo de glucosa y una disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético. En última instancia, estos factores producen alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) e hiperinsulinemia.

30 Los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroides/retinoides de factores de transcripción activados por ligando. Véase, por ejemplo, Willson T. M. y Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1, 235-241 (1997) y Willson T. M. y col., *J. Med. Chem.*, 43, 527-549 (2000). La unión de ligandos agonistas al receptor tiene como resultado cambios en el nivel de expresión de los ARNm codificados por los genes diana de los PPAR.

35 Se han aislado tres receptores activados por proliferador de peroxisoma en mamíferos y se denominan PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (también conocido como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes diana mediante su unión a elementos de secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta de PPAR (PPRE). Hasta la fecha, se han identificado PPRE en los potenciadores de una serie de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, lo que sugiere que los PPAR desempeñan un papel fundamental en la cascada de señalización adipogénica y en la homeostasis de los lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrinol. Metab.* 291-296, 4 (1993)).

40 Se ha comunicado que la clase de fármacos tiazolidinodiona son potentes activadores selectivos del PPAR-gamma y se unen directamente al receptor PPAR-gamma (J. M. Lehmann y col., *J. Biol. Chem.* 12953-12956, 270 (1995)), lo que proporciona indicios de que el PPAR-gamma es una posible diana para las acciones terapéuticas de las tiazolidinodionas.

45 Se ha mostrado que, en la clínica, los activadores del receptor nuclear PPAR γ , por ejemplo la rosiglitazona, potencian la acción de la insulina, reducen los niveles séricos de glucosa y tienen pequeños pero significativos efectos sobre la reducción de los niveles de triglicéridos en suero en pacientes con diabetes de tipo 2. Véase, por ejemplo, D. E., Kelly y col., *Curr. Opin. Endocrinol/diabetes*, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Jonson y col., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); y M. Leutenegger y col., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), (1997).

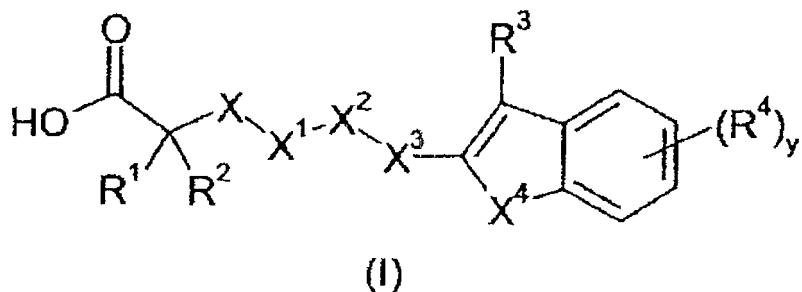
50 55 El mecanismo de este efecto reductor de triglicéridos parece ser, predominantemente, el incremento de la eliminación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a través de la inducción de la expresión del gen de la lipoproteína lipasa (LPL). Véase, por ejemplo, B. Staels. y col., *Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 1756-1764, 17 (9), (1997).

60 Los fibratos son una clase de fármacos que pueden disminuir los niveles de triglicéridos en suero un 20-50%, disminuir los niveles de LDL-C en un 10-15%, cambiar el tamaño de partícula de las LDL desde las densas pequeñas más aterogénicas a las LDL de densidad normal, e incrementar los niveles de HDL-c en un 10-15%. Las pruebas experimentales indican que los efectos de los fibratos sobre los niveles de lípidos en suero están mediados por la activación de los PPAR α . Véase, por ejemplo, B. Staels. y col., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). La activación de los PPAR α tiene como resultado la transcripción de enzimas que incrementan el catabolismo de los ácidos grasos y disminuyen la síntesis de novo de ácidos grasos en el hígado, lo que produce una disminución de la síntesis de triglicéridos y de la producción/secreción de VLDL. Además, La activación de los PPAR α disminuye la producción de apoC-III. La reducción de la apoC-III, un inhibidor de la actividad de la LPL, incrementa el aclaramiento de las VLDL. Véase, por ejemplo, J. Auwerx y col., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Supl.), (1996).

Ciertos compuestos que activan o, de otro modo, interaccionan con uno o más de los PPAR se han implicado en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.487.008 (Doebber y col.) y 5.859.051 (Adams y col.) y las publicaciones PCT WO 97/28149 (Leibowitz y col.), WO 99/04815 (Shimokawa y col.) y WO01/00603 (Glaxo Group Ltd). Oliver y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 5 5306-5311 (2001), indican dicha elevación de los triglicéridos en suero en monos rhesus obesos tras la administración de un agonista de PPAR delta.

En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y ésteres de alquilo C_{1-6} del mismo.

10

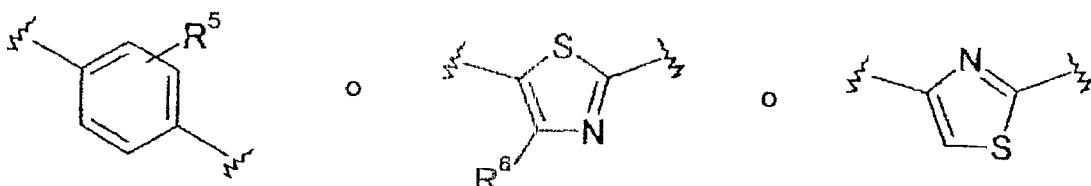


25 en el que:

R^1 y R representan de forma independiente H o alquilo C_{1-3} ;

X representa O, CH_2 o un enlace (es decir, está ausente);

30 X^1 representa:



en los que R^5 representa H, alquilo C_{1-6} , halógeno, -O-alquilo C_{1-3} , CF_3 ;

45 R^6 representa alquilo C_{1-3} o H-,

X^2 es O o S;

X^3 es $-(CH_2)_n-CH(R^7)-$ o $CH_2-CH=CH-$

50 en la que n es 0, 1 ó 2; R^7 representa H o alquilo C_{1-6} y la cadena de alquilo está interrumpida opcionalmente por uno o más átomos de O;

X^4 es S u O;

55 R^3 representa H o alquilo C_{1-6} ;

R^4 representa H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , halógeno o O-alquilo C_{1-3} ;

60 y es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Entre las enfermedades o afecciones mediadas por PPAR se incluyen dislipidemia, incluida la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, síndrome X (como se ha definido en esta solicitud que abarca el síndrome metabólico), insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, incluidos aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, obesidad, resistencia a insulina, hiperlipidemia, inflamación, enfermedades hiperproliferativas epiteliales, incluidos ecema y psoriasis, y afecciones asociadas con el pulmón y los intestinos y la regulación del apetito y la ingesta de alimentos en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, anorexia, bulimia, y anorexia nerviosa, cáncer, enfermedad de Alzheimer, esclerosis

múltiple u otros trastornos cognitivos. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y la prevención de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y las afecciones que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, preferentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en terapia y, en particular, en la medicina de seres humanos.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PPARh.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, "un compuesto de la invención" quiere decir un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato o éster hidrolizable farmacéuticamente aceptable.

20 Aunque en el alcance de esta invención se incluyen los ésteres hidrolizables, se prefieren los ácidos porque los datos sugieren que los ésteres son compuestos útiles, en realidad pueden ser los ácidos a los que hidrolizan los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones del ensayo o *in vivo*. En general, el ácido carboxílico es activo en los ensayos tanto de unión como de transfección transitoria, Aunque el éster normalmente no se une bien pero es activo en el ensayo de transfección transitoria, probablemente debido a la hidrólisis. Ésteres hidrolizables preferidos son los ésteres de alquilo C₁₋₆, en los que el grupo de alquilo puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ésteres de metilo o de etilo son más preferidos.

25 Preferentemente, cada R¹ y R² son, de forma independiente H o metilo. Más preferentemente, R¹ y R² son ambos H o ambos metilo. Incluso más preferentemente, R¹ y R² son ambos H.

Preferentemente X² es O o S.

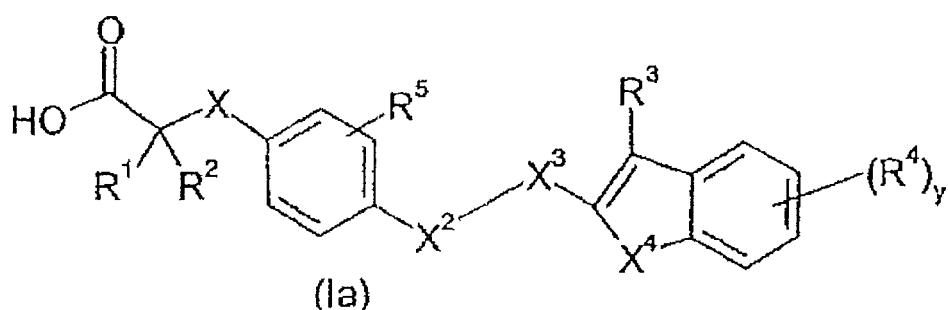
30 Preferentemente X³ es -(CH₂)_n-CH(R⁷), en la que R⁷ representa alquilo C₁₋₄, (metiloxi)etilo, propiloxi o H. Preferentemente n es 1 ó 2, más preferentemente 2.

Preferentemente R³ es CH₃ o H.

35 Preferentemente y es 1 ó 0, más preferentemente 1.

Preferentemente R⁴ es CH₃, CF₃, OMe, o halógeno.

40 Un grupo de compuestos particularmente preferido son compuestos de Fórmula (Ia):



55 En la que X representa O, CH₂, o un enlace (es decir, está ausente), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X² y X³, e y son como se ha definido para la Fórmula (I).

60 Preferentemente, en la fórmula (Ia), R⁵ es halógeno, H₁, alquilo C₁₋₆ o CF₃. Más preferentemente, R⁵ es metilo, etilo o CF₃.

En el compuesto de Fórmula (Ia), preferentemente, cada R¹ y R² son, de forma independiente, H o metilo. Más preferentemente, R¹ y R² son ambos H o ambos metilo. Incluso más preferentemente, R¹ y R² son ambos H.

65 Preferentemente, en la fórmula (Ia), X² es O o S.

Preferentemente, en la fórmula (Ia), X³ es -(CH₂)_n-CH(R⁷), en la que R⁷ representa alquilo C₁₋₄, (metiloxi)etilo, propiloxi o H. Preferentemente, n es 1 ó 2, más preferentemente 2.

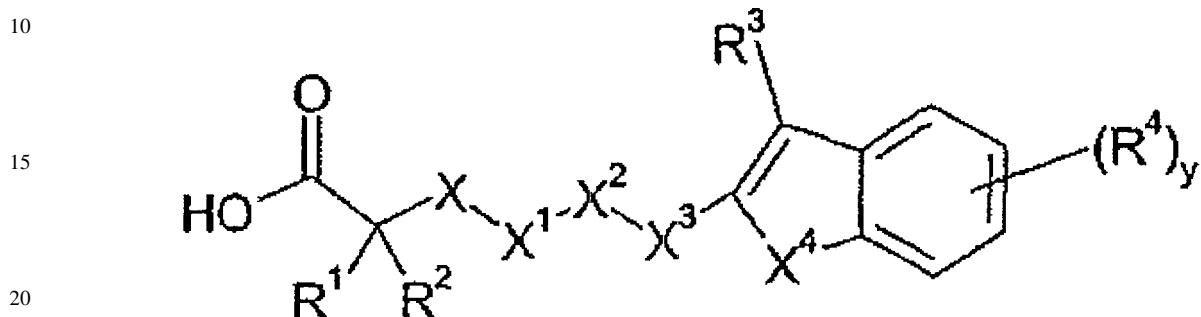
ES 2 317 192 T3

Preferentemente, en la fórmula (Ia), R^3 es CH_3 o H.

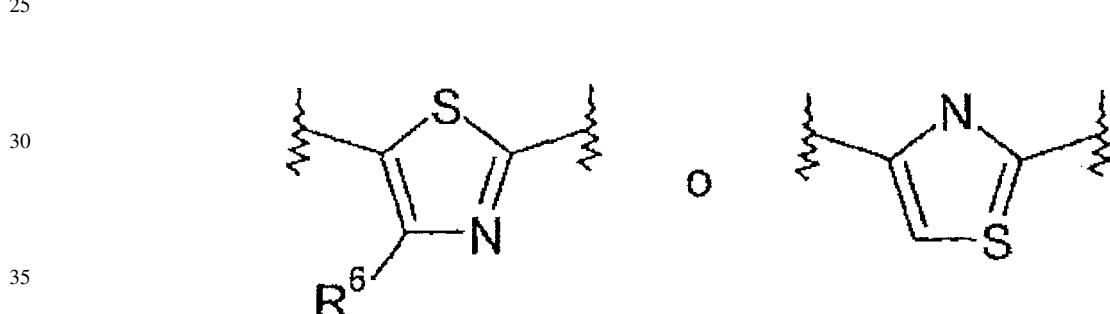
Preferentemente, en la fórmula (Ia), y es 1 ó 0, más preferentemente 1.

5 Preferentemente, en la fórmula (Ia), R^4 es CH_3 , CF_3 , OMe o halógeno.

Un segundo grupo de compuestos preferido son de Fórmula (Ib):



en la que X^1 representa:



en la que X es un enlace (es decir, está ausente), X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se ha definido para la Fórmula (I).

Preferentemente, R^6 es H o metilo;

Preferentemente en la fórmula (Ib) cada R^1 y R^2 son, de forma independiente, H o metilo. Más preferentemente, R^1 y R^2 son ambos H o ambos metilo. Incluso más preferentemente, R^1 y R^2 son ambos H.

Preferentemente, en la fórmula (Ib), X^2 es O o S.

Preferentemente, en la fórmula (Ib), X^3 es $-(CH_2)_n-CH(R^7)$, en la que R^7 representa alquilo C_{1-4} , (metiloxi)etilo, propiloxi o H. Preferentemente, n es 1 ó 2, más preferentemente 2.

Preferentemente, en la fórmula (Ib), R^3 es CH_3 o H.

Preferentemente, en la fórmula (Ib), y es 1 ó 0, más preferentemente 1.

55 Preferentemente, en la fórmula (Ib), R^4 es CH_3 , CF_3 , OMe o halógeno.

Compuestos preferidos de la invención son:

60 Ácido [(4-{[3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{[3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

65 Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil]tio})fenil]oxi}acético

Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético

ES 2 317 192 T3

Ácido {[4-({3-[3-ethyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)-2-methylphenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-ethyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}acético
5 Ácido {[2-methyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}acético
10 Ácido {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}acético
15 Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}propanoico
Ácido {[4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)-2-(trifluorometil)phenyl]oxy}acético
20 Ácido {[2-methyl-4-((2E)-3-[3-methyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]-2-propen-1-yl)oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido 2-[(4-{{3-(6-bromo-3-methyl-1-benzotien-2-yl)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]-2-methylpropanoico
25 Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}propanoico
Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)phenyl]oxy}propanoico
30 Ácido {[2-methyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
35 Ácido {[2-methyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
40 Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido [4-methyl-2-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)-1,3-tiazol-5-yl]acético
45 Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)phenyl]oxy}acético
50 Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido [4-methyl-2-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1,3-tiazol-5-yl]acético
55 Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)phenyl]oxy}acético
60 Ácido [4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-2-phenyl]acético
Ácido 3-[4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-2-phenyl]propanoico
65 Ácido [3-chloro-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-2-phenyl]acético
Ácido [3-(methylsulfonyl)-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-2-phenyl]acético
70 Ácido 3-[3-(methylsulfonyl)-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-2-phenyl]propanoico

Ácido [2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético

Ácido [(4-{[3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

5 Ácido [(4-{[3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{[3[3-ethyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

10 Ácido [(4-{[3-(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{[3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

15 Ácido {[2-metil-4-({3-[metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acético

Ácido (2-{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio}-4-metil-1,4-tiazol-5-il)acético

20 Ácido [(4-{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

25 Ácido [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acético

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acético

30 Ácido [4-metil-2-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acético

Ácido {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}tio)-fenil]oxi}acético

35 Ácido {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)-fenil]oxi}acético

Ácido {[2-ethyl-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)fenil]oxi}acético

40 Ácido [(2-metil-4-{[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]tio}-fenil)oxi]acético

Ácido [(2-metil-4-{[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]oxi}fenil)oxi]acético

45 Ácido [2-({3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

50 Ácido [4-({3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acético

55 Aunque, en general, los grupos preferidos para cada variable se han enumerado en lo que antecede por separado para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquéllos en los que varias o cada variable en la fórmula (I) se selecciona de entre los grupos preferidos, más preferidos o los más preferidos para cada variable. Por tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de los grupos preferidos y los más preferidos.

60 Los expertos en la técnica reconocerán que existen estereocentros en los compuestos de fórmula (I). en consecuencia, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula (I) e incluye, no sólo compuestos racémicos sino que esta invención también está destinada a cubrir cada uno de estos isómeros en sus formas racémicas, enriquecidas o purificadas. Cuando un compuesto de fórmula (I) se desea en forma de un enantiómero sencillo, se puede obtener mediante resolución del producto final o mediante síntesis estereoespecífica usando un catalizador óptimamente activo o un sistema catalítico con ligandos óptimamente activos o material de partida isoméricamente puro o cualquier producto intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida se puede efectuar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Carbon compounds* de E. L. El hiel (McGraw Hill, 1962) y *Tables of Resolving Agents* de S. H., Wilen. Además, en situaciones en los que son posibles los tautómeros de los compuestos de fórmula (I), se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautoméricas de los compuestos. En algunos de estos compuestos quirales, las actividades en los diversos receptores PPAR varían entre los isómeros S y R.

Cuál de estos isómeros se prefiera depende de la utilidad concreta deseada del compuesto. En otras palabras, incluso con el mismo compuesto, es posible que se prefiera el isómero S para algunos usos, mientras que el isómero R se preferirá para otros.

5 Los agonistas de PPAR δ de fórmula (I) pueden ser agonistas de sólo un tipo (“agonistas selectivos”), agonistas de dos subtipos de PPAR (“agonistas dobles”), o agonistas de los tres subtipos (“agonistas pan”). Como se usa en la presente memoria descriptiva, por “agonista” o “compuesto activante” o “activador”, o similares, se quiere decir los compuestos que tienen un pK_i de al menos 6,0, preferentemente de al menos 7,0 frente al PPAR relevante, por ejemplo PPAR δ , en el ensayo de unión que se describe más adelante, y que alcanzan una activación de al menos un 50% del PPAR relevante en relación con el control positivo adecuado indicado en el ensayo de transfección que se describe más adelante a concentraciones de 10^{-5} M o inferiores. Más preferentemente, los agonistas de esta invención alcanzan una activación del 50% de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección relevante a concentraciones de 10^{-6} M o inferiores. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) son agonistas de PPAR δ . Más preferentemente, los compuestos son agonistas de PPAR δ . Más preferentemente son agonistas selectivos de PPAR δ .

15 Asimismo, los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en forma de su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, así como sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuadas incluyen de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, N,N'-dibenciletidiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un “hidrato”. Los solvatos del compuesto de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la invención. En lo sucesivo, referencias a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto los compuestos de fórmula (I) como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran cómodamente en forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden presentarse cómodamente para usar de un modo convencional mezcladas con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

40 Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan administrarse terapéuticamente como producto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo en forma de composición farmacéutica. Los portador(es) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor de la misma.

45 En consecuencia, la presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

50 Las composiciones incluyen aquéllas adecuadas para administración oral, parenteral (incluidas subcutánea, por ejemplo mediante inyección o comprimido depot, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo depot e intravenosa), rectal y tópica (incluidas la administración dérmica, bucal y sublingual), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección o trastorno del receptor. Las composiciones pueden presentarse cómodamente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación los compuestos (“ingrediente activo”) con el portador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos divididos finamente, o con ambos, y a continuación, en caso necesario conformando el producto en la composición deseada.

55 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas de modo que cada una contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvos o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuarío o pasta.

60 Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes ligantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico o

5 sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de patata o de almidón de sodio) o agentes humectantes, tales como laurel sulfato sódico. Se pueden fabricar comprimidos moldeados mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las 10 composiciones que contienen estos compuestos pueden presentarse en forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión como, por ejemplo, jarabe de sorbitol, celulosa metílica, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; 15 agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propileneglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sóblico. Tales preparaciones pueden también formularse en forma de supositorios, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

20 Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

25 Las composiciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que sólo requiere la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de usar. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita anteriormente.

30 Las composiciones para la administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con la habitual

Las composiciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

35 Los compuestos también pueden formularse en forma de preparaciones depot. Tales composiciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma 40 de derivados ligeramente solubles, por ejemplo en forma de una sal ligeramente soluble.

45 Además de los ingredientes particularmente mencionados antes, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica en relación con el tipo de composición en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia al tratamiento en esta memoria descriptiva se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerido para usar en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se esté tratando y con la edad y la afección del paciente y, en último término, a discreción del médico o veterinario 55 responsable. No obstante, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos normalmente estarán dentro del intervalo de 0,02-5000 mg al día, preferentemente de 1-1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse cómodamente en una única dosis o en dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo en dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente de 30-95% para comprimidos y cápsulas, y de 3-50% para preparaciones líquidas.

60 El compuesto de fórmula (I) para usar en la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo estatinas y/u otros fármacos hipolipemiantes, por ejemplo inhibidores de MTP y reguladores por aumento de LDLR. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo metformina, sulfonilureas y/o agonistas de PPAR gamma, PPAR alfa o PPAR alfa/gamma (por ejemplo, tiazolidinodionas tales como, por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona). Los compuestos también se pueden 65 usar en combinación con agentes antihipertensores tales como antagonistas de la angiotensina, por ejemplo telmisartán, antagonistas de los canales de calcio por ejemplo lacidipina, e inhibidores de la ECA por ejemplo enalapril. Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con otro agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad mediada por PPArh.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar bien secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia en lo que antecede pueden presentarse convenientemente para usar en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en composiciones farmacéuticas distintas o combinadas.

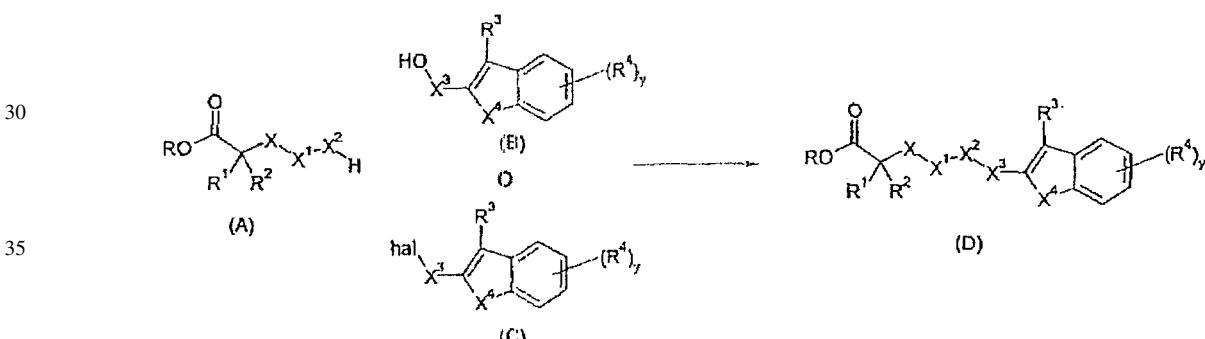
5 Cuando están combinadas en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la composición, y pueden formularse para su administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier composición conveniente, convenientemente de un modo tal como los que se conocen en la técnica para dichos compuestos.

10 Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por PPARh, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis adecuadas.

15 Los compuestos de esta invención pueden prepararse de forma conveniente mediante un procedimiento general, en el que una fracción como (A) se acopla a un alcohol (B) usando el protocolo de Mitsunobu (O). Mitsunobu, 1981, Síntesis p1) o mediante alquilación de (A) usando una base no nucleofílica adecuada tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH , con un haluro de alquilo (C).

20 Obsérvese que esta síntesis se lleva a cabo, preferentemente, con el grupo ácido protegido por R para dar el producto intermedio (D). Preferentemente, R es alquilo C_{1-6} , que se puede hidrolizar para dar un ácido de fórmula (I), o si es fácilmente hidrolizable, puede administrarse el éster resultante. Los grupos R^1-R^7 y X^1 del producto intermedio (D) se pueden además modificar mediante química estándar.

25

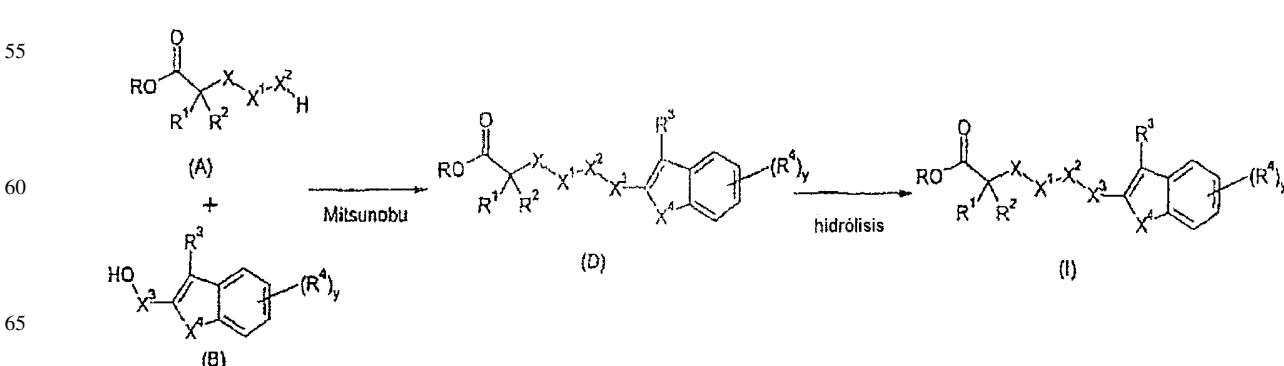


Comercialmente se dispone de productos intermedios de fórmulas (A), (B), (C) y (D) o pueden sintetizarse como se indica en los esquemas siguientes. El alcohol (B) se puede convertir en haluro de alquilo (C) usando condiciones de halogenación estándar.

Por ejemplo, cuando X^2 es O o S, se pueden seguir los siguientes esquemas sintéticos.

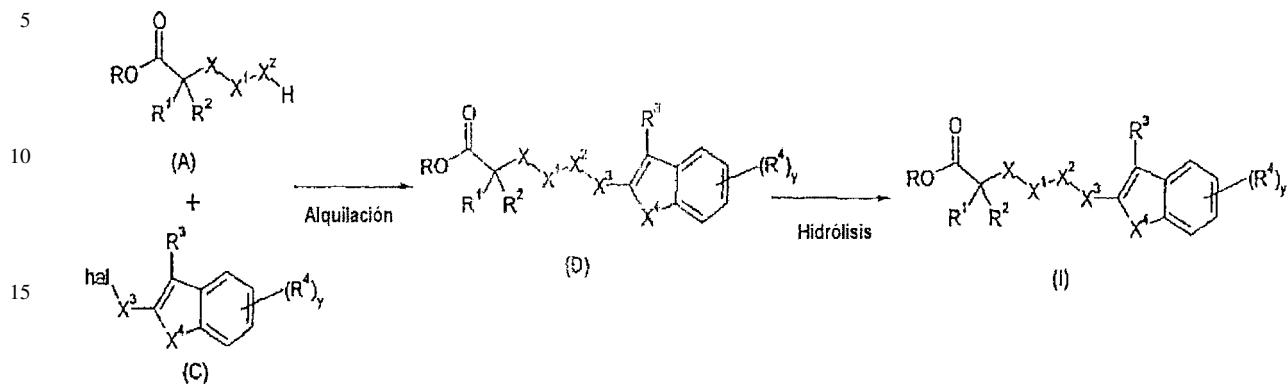
Esquema 1

50 Mitsunobu seguida por hidrólisis



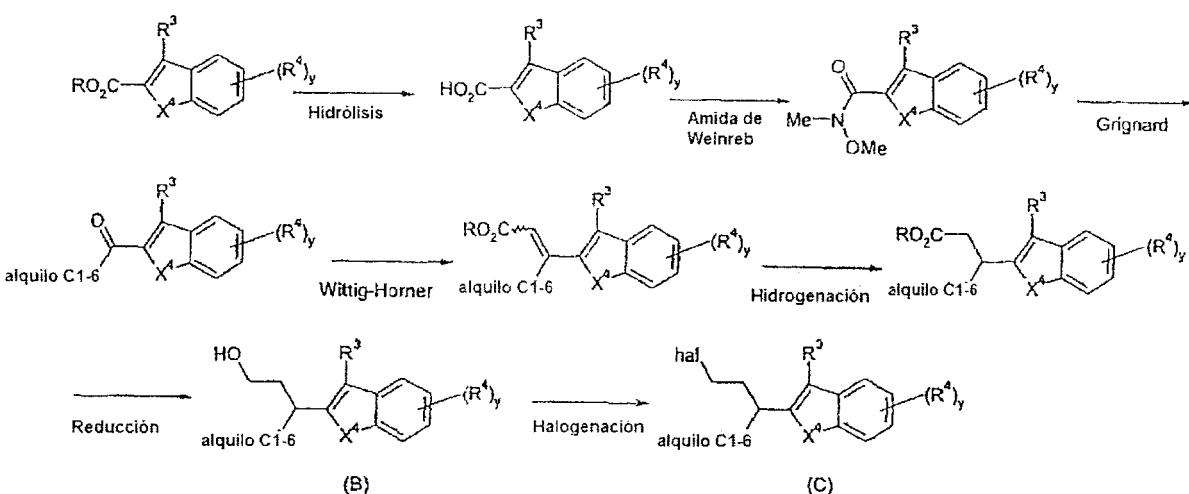
Esquema 2

Alquilación seguida por hidrólisis



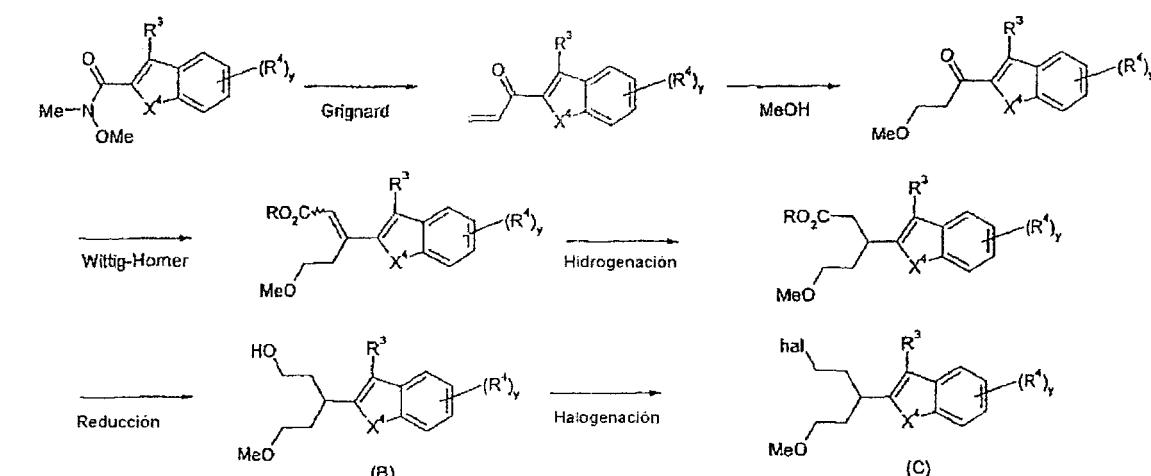
Esquema 3

El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios (B) y (C), en los que X^3 es $-(CH_2)_nCH(R^7)$ y $n=2$, R^7 es alquilo C_{1-6} .



Esquema 4

El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios (B) y (C), en los que X^3 es $-(CH_2)_nCH(R^7)$ y $n=2$, R^7 es $-(CH_2)_2OMe$.

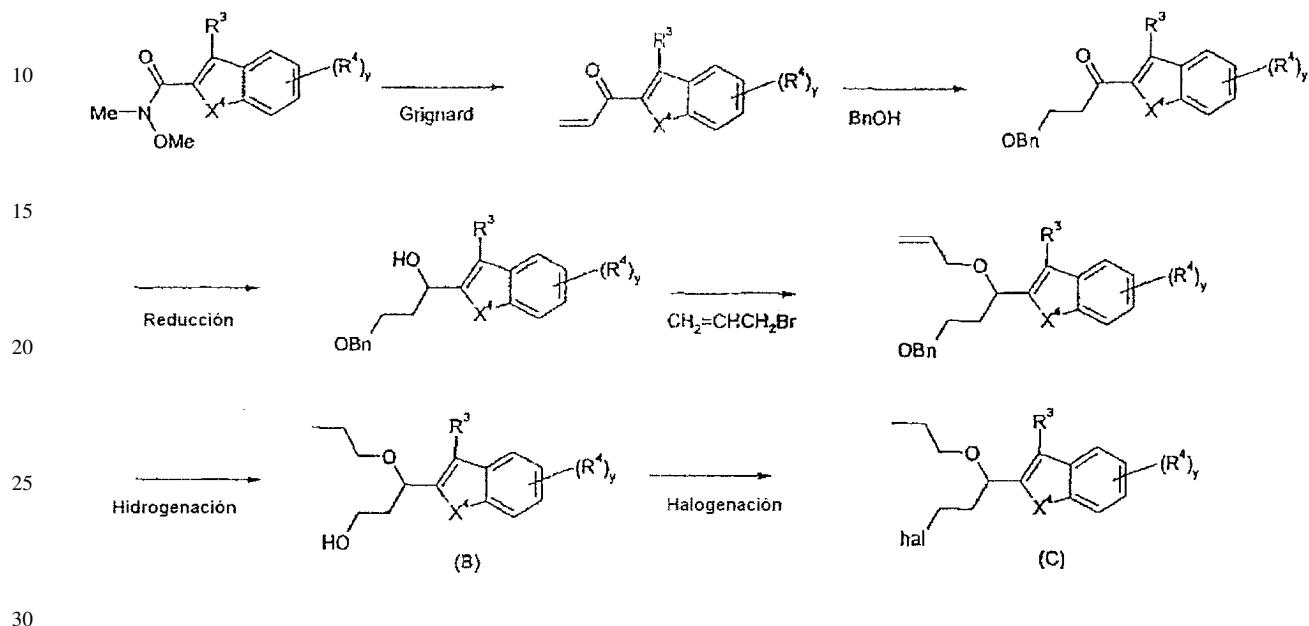


ES 2 317 192 T3

Esquema 5

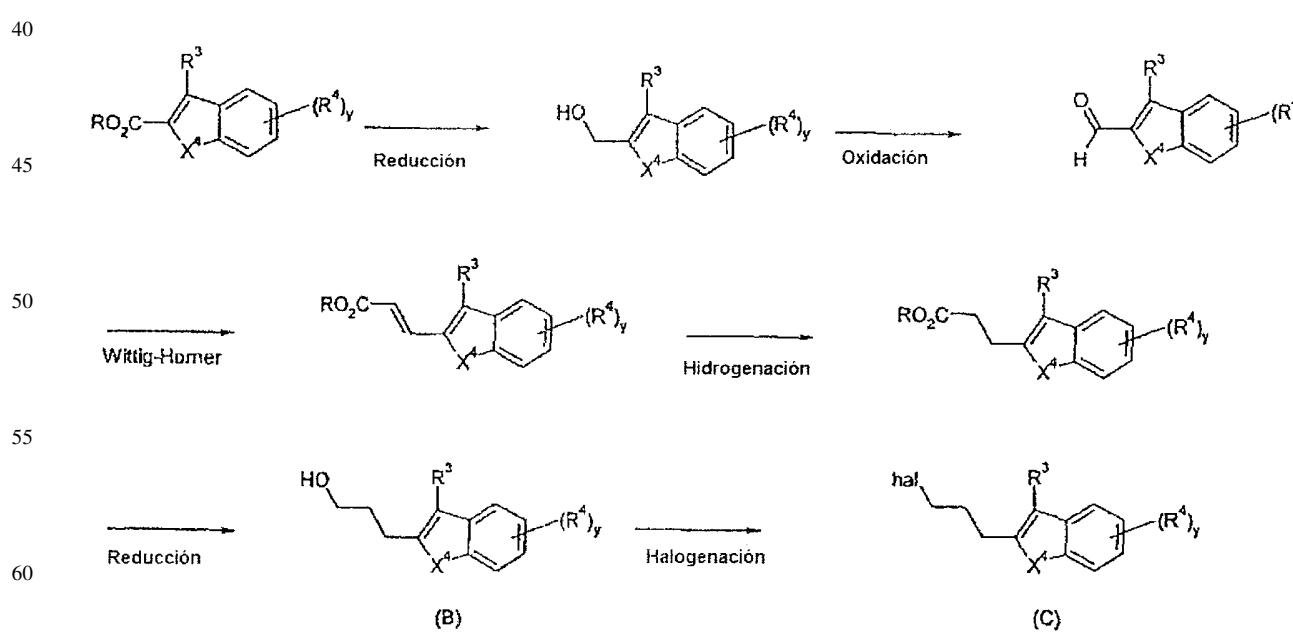
El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios (B) y (C), en los que X^3 es $-(CH_2)_nCH(R^7)$ y $n=2$, R^7 es $-O(CH_2)_2CH_3$.

5



Esquema 6

35 El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios (B) y (C), en los que X^3 es $-(CH_2)_nCH(R^7)$ y $n=2$, R^7 es H.



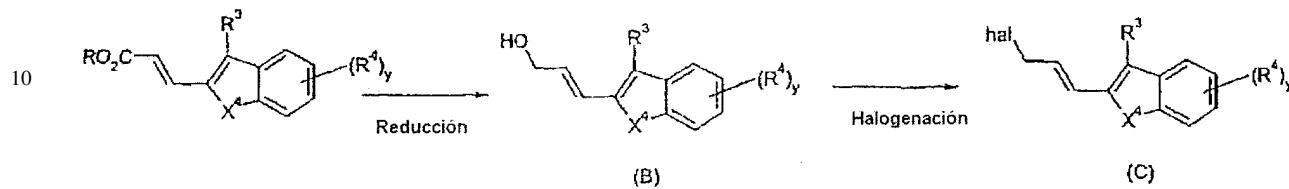
65

ES 2 317 192 T3

Esquema 7

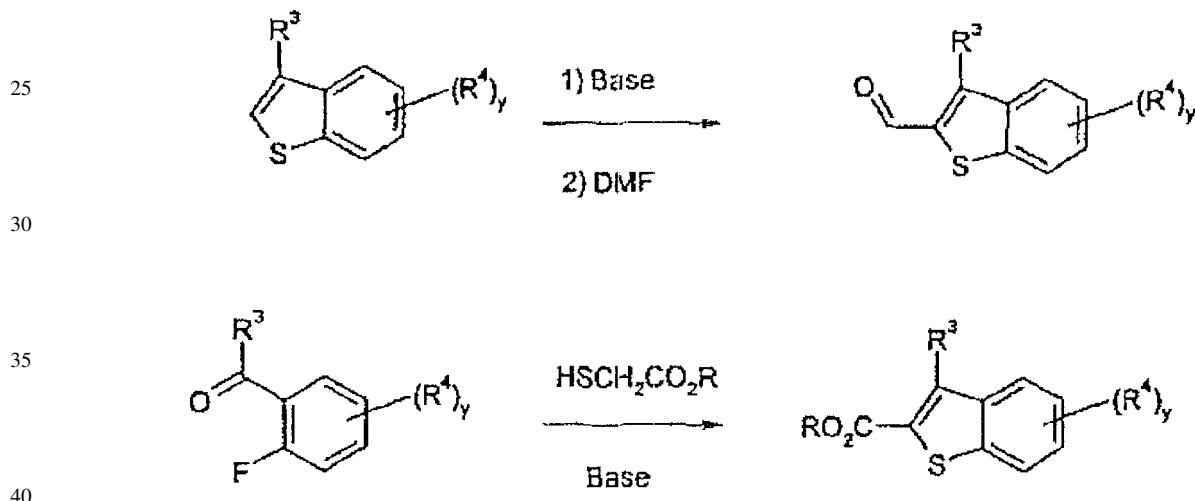
El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios (B) y (C), en los que X^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

5



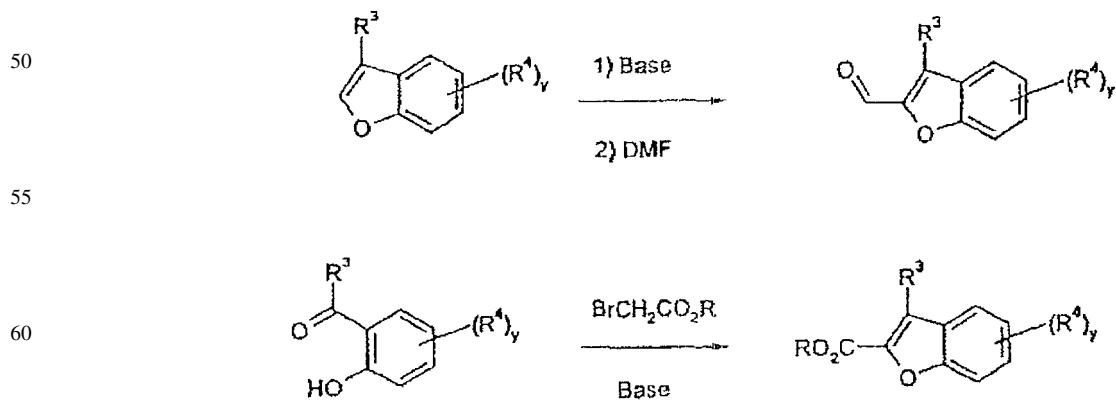
Esquema 8

El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios usados en los esquemas 3
20 y 6, en los que X^4 es S.



Esquema 9

45 El siguiente esquema sintético se puede seguir para preparar los productos intermedios usados en los esquemas 3 y 6, en los que X^4 es O.



65 Lo siguiente ilustra productos intermedios y ejemplos de fórmula 1 que no deben interpretarse como que constituyen una limitación a esta invención.

Purificación general y procedimientos analíticos

CL/EM se refiere al análisis mediante HPLC analítica que se realizó en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 μ m, 3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO_2H 0,1% y acetato de amonio 0,01M en agua (Disolvente A) y 95% de acetonitrilo y 0,05% de HCO_2H en agua (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos 0% de B, 0,7-4,2 minutos 0 → 100% de B, 4,2-5,3 minutos 100% de B, 5,3-5,5 minutos → 100% de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando los modos ionización positiva por electropulverización [(ES+ve para dar iones moleculares $[\text{M}+\text{H}]^+$ y $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$] o ionización negativa por electropulverización [(ES+ve para dar iones moleculares $[\text{M}-\text{H}]^-$]+.

10 Los espectros RMN ^1H se registraron usando un espectrómetro Broker DPX 400 MHz.

15 Cromatografía BiotageTM se refiere a la purificación llevada a cabo usando equipamiento vendido por Dyax Corporation (bien la Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos pre-embalados con sílice KP-SilTM.

15 HPLC autopreparada dirigida a masas se refiere al procedimiento mediante el que el material se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en una columna HPLCABZ + 5 μ m (5 cm x 10 mm DI) con 0,1% de HCO_2H en agua y 95% de MeCN, 5% de agua (0,5% de HCO_2H) usando las siguientes condiciones de elución de gradiente: 0-1,0 minutos 5% de B, 1,0-8,0 minutos 5 → 30% de B, 8,0-8,9 minutos 30% de B, 8,9-9,0 minutos 30 → 95% de B, 20 9,0-9,9 minutos 95% de B, 9,9-10 minutos 95 → 0% de B a un caudal de 8 ml/minuto. El recolector de Gilson de la fracción 202 se disparó con un espectrómetro de masas VG Platform al detectar la masa de interés.

Fritas hidrofóbicas se refiere a tubos de filtración vendidos por Whatman.

25 EFS (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos vendidos por International Sorbent Technology Ltd. SCX es una fase estacionaria de ácido bencenosulfónico.

30 TLC (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de TLC vendidas por Merck recubiertas con gel de sílice 60 F_{254} .

Abreviaturas

35 TLC: cromatografía en capa fina

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

CDCl₃: cloroformo deuterado

40 MeOH-d₄: metanol deuterado

DCM: diclorometano

DMSO: dimetilsulfóxido

45 DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etilo

MeCN: acetonitrilo

50 MeOH: metanol

T_r: tiempo de retención

55 THF: tetrahidrofurano

a: ancho

s: singlete

60 d: doblete

dd: doblete de dobletes

65 t: triplete

c: cuartete

m: multiplete

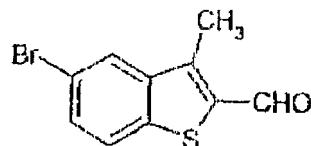
TA: temperatura ambiente

5 Producto intermedio 1

5-bromo-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehido

10

15



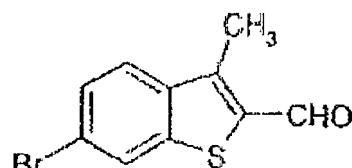
20 A una solución de 5-bromo-3-metilbenzotiofeno (0,77 g, 3,4 mmol) en THF anhídrico (10 ml) en agitación en nitrógeno a -70°C se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (1,7 ml, solución 2M, 3,4 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió DMF (1 ml), la reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó en nitrógeno durante 2 horas. La reacción se repartió entre DCM y agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), se secaron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,55 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,76 (3H, s), 7,6 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J 9 Hz), 8,04 (1H, d, J 2 Hz), 10,7 (1H, s).

30 Producto intermedio 2

6-bromo-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehido

35

40

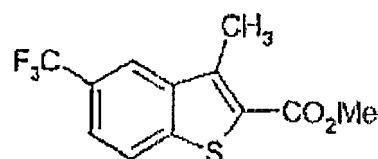


45 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 1 a partir de 6-bromo-3-metilbenzotiofeno (0,886 g, 3,9 mmol). La purificación con BiotageTM (sílice 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,58 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,77 (3H, s), 7,55 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J 9 Hz), 8,04 (1H, d, J 2 Hz), 10,3 (1H, s).

Producto intermedio 3

50 *Metil-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato*

55



60

A una suspensión de hidruro sódico (0,31 g de una suspensión en aceite al 60%, 7,8 mmol) en una mezcla de THF anhídrico (2 ml) y DMSO anhídrico (8 ml) agitando en nitrógeno se añadió tioglicolato de metilo (0,53 g, 5 mmol) y la reacción se agitó hasta que cesó la evolución de gas. Se agitó durante 15 minutos más antes de la adición de 2-fluoro-5-trifluorometilacetona (1,03 g, 5 mmol) en DMSO anhídrico (2 ml) en una porción. Esto tuvo como resultado una reacción exotérmica y una considerable evolución de gas. La reacción se dejó llegar hasta la temperatura ambiente y se agitó en nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron y el disolvente se eliminó al vacío.

ES 2 317 192 T3

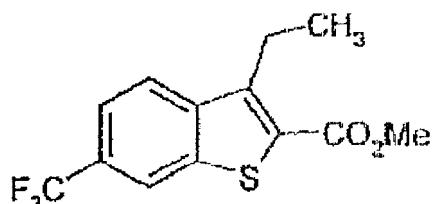
La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,8 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,68 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,94 (1H, d, J 8 Hz), 8,11 (1H, s).

5

Producto intermedio 4

Metil-3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato

10



15

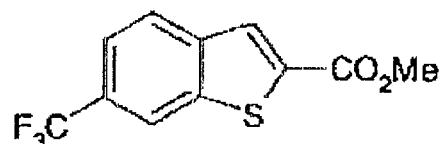
20

25 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 3 a partir de 2-fluoro-6-trifluorometilpropiofenona (1,03 g, 4,68 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,86 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J 7,5 Hz), 3,35 (2H, c, J 7 Hz), 3,96 (3H, s), 7,64 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,97 (1H, d, J 9 Hz), 8,13 (1H, s).

30 Producto intermedio 5

Metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato

35



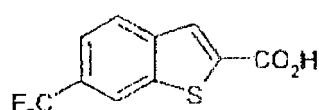
40

45 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 3 a partir de 2-fluoro-6-trifluorometilbenzaldehído (4,8 g, 25 mmol). La purificación mediante BiotageTM (sílice 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,47 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 3,98 (3H, s), 7,63 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,98 (1H, d, J 9 Hz), 8,11 (1H, s), 8,17 (1H, m).

50 Producto intermedio 6

Ácido 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico

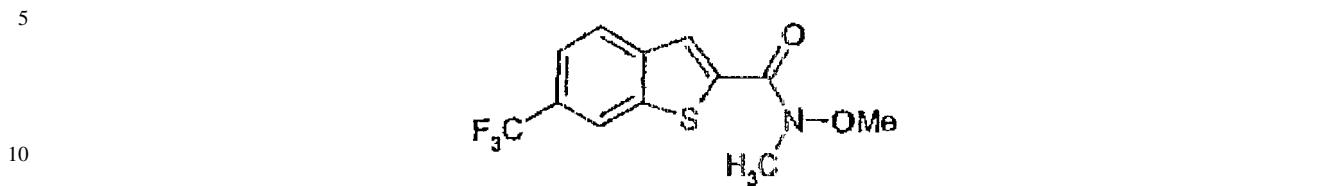
55



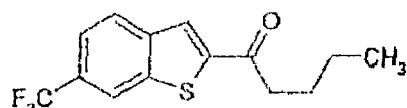
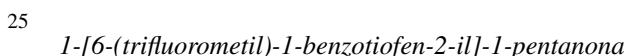
60

65 Una solución del metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato (2 g, 7,7 mmol) en MeOH (150 ml) se agitó a reflujo con hidróxido sódico (17 ml. Solución 2M, 34 mmol) durante 2 horas. El disolvente se eliminó *al vacío*, los residuos se disolvieron en agua (100 ml) y el pH de la solución se ajustó a 1 con HCl 2M. La filtración y el secado dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,77 g). RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ : 7,77 (1H, dd, J 8,2 Hz), 8,23 (1H, d, J 8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,6 (1H, s), 13,8 (1H, a).

Producto intermedio 7

N-metil-N-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxamida

Producto intermedio 8

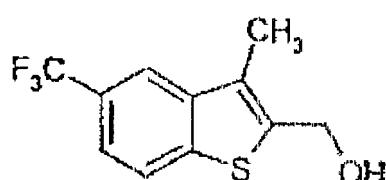


35

40

A una solución de N-metil-N-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxamida (1,97 g, 6,8 mmol) en agitación en nitrógeno a -70°C se añadió cloruro de n-butilmagnesio (4,76 ml de una solución al 20%, 8,16 mmol). La reacción se dejó llegar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se diluyó con solución de cloruro amónico saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), se secaron y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar un sólido amarillo que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,88 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t, J 7 Hz), 1,45 (2H, m), 1,78 (2H, m), 3,13 (2H, t, J 7,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,99 (1H, s), 8,0 (1H, d, J 8 Hz), 8,17 (1H, m).

45 Producto intermedio 9

[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol

60

65

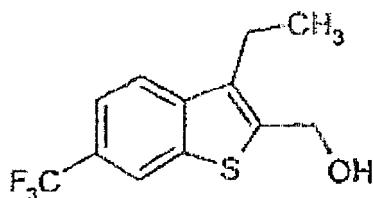
A una solución de metil-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato (2,3 g, 8,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) en agitación en nitrógeno a 0°C se añadió, gota a gota, hidruro de diisobutilaluminio (25,5 ml, solución M, 25,5 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y el exceso de hidruro de diisobutilaluminio se destruyó mediante la adición con precaución de agua, antes la mezcla se repartió entre HCl 0,5M y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron y el disolvente se eliminó al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite que solidificó con el reposo (2 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,88 (1H, a, intercambia con D₂O), 2,42 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,88-7,95 (2H, m).

Producto intermedio 10

[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol

5

10

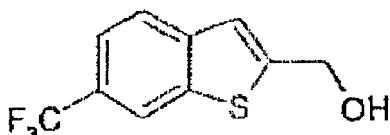


Se preparó de un modo similar al producto intermedio 9 a partir de metil-3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato (2,91 g) usado sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,42 (3H, t, J 8 Hz), 1,95 (1H, a, intercambia con D₂O), 2,9 (2H, c, J 7 Hz), 4,95 (2H, s), 7,6 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,79 (1H, d, J= 9 Hz), 8,1 (1H, s).

20 Producto intermedio 11

[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol

25

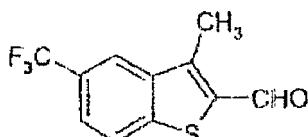


30 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 9 a partir de metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato (3,95 g) usado sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,13 (1H, a, intercambia con D₂O), 4,97 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,81 (1H, d, J= 8 Hz), 8,1 (1H, s).

35 Producto intermedio 12

3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

40

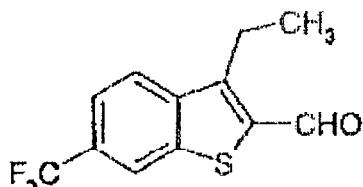


45 Una solución de [3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol (2 g, 8,13 mmol) en cloroformo (50 ml) se agitó con óxido de manganeso (IV) (14 g, 165 mmol) durante 6 horas. La reacción se filtró, los residuos se lavaron con cloroformo (3 x 50 ml) y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar un sólido. Esto se purificó mediante BiotageTM (sílice 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,6 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,85 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,99 (1H, d, J 9 Hz), 8,16 (1H, s), 10,3 (1H, s).

50 Producto intermedio 13

55 3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

60

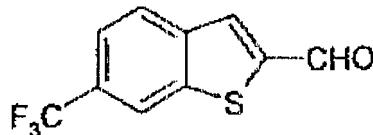


65 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 12 a partir de [3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol (2,1 g, 8 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,21 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,42 (3H, T, J 7,5 Hz), 3,32 (2H, c, J 8 Hz), 7,66 (1H, dd, J 9,2 Hz), 8,03 (1H, d, J 9 Hz), 8,18 (1H, s), 10,35 (1H, s).

5 Producto intermedio 14

6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

10

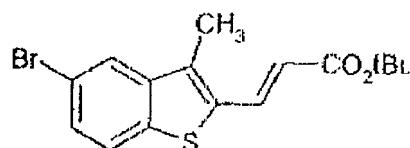


15 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 12 a partir de [6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol. La purificación mediante Biotage™ (sílice 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (30:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido rosa (1,98 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 7,67 (1H, dd, J 9,2 Hz), 8,07 (1H, d, J 9 Hz), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, m), 10,35 (1H, s).

20 Producto intermedio 15

1,1-dimetiletil (2E)-3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-propenoato

25

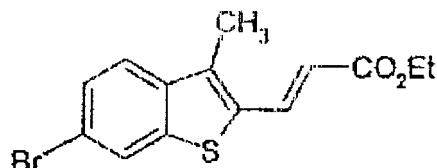


35 A una solución de t-butildietilfosfonoacetato (0,34 g, 1,35 mmol) en THF anhídrico (10 ml) en agitación en nitrógeno a 0°C se añadió hidruro sódico (0,06 g de una suspensión en aceite al 60%, 1,35 mmol) y la reacción se agitó hasta que cesó la evolución de hidrógeno. Gota a gota se añadió una solución de 5-bromo-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído (0,3 g, 1,17 mmol) en THF anhídrico (20 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secaron. La eliminación del disolvente *al vacío* dio un aceite que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,34 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,55 (9H, s), 2,46 (3H, s), 6,32 (1H, d, J 16 Hz), 7,46 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J 8 Hz), 7,83 (1H, d, J 2 Hz), 7,92 (1H, d, J 16 Hz).

45 Producto intermedio 16

Etil (2E)-3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-propenoato

50



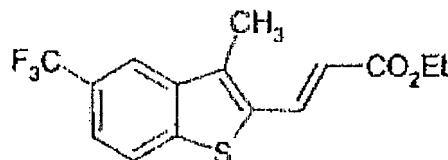
60 A una solución de t-trietilfosfonoacetato (0,56 g, 2,5 mmol) en THF anhídrico (10 ml) en agitación en nitrógeno a 0°C se añadió hidruro sódico (0,1 g de una suspensión en aceite al 60%, 2,5 mmol) y la reacción se agitó hasta que cesó la evolución de hidrógeno. Gota a gota se añadió una solución de 6-bromo-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído (0,58 g, 2,27 mmol) en THF anhídrico (20 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secaron. La eliminación del disolvente *al vacío* dio un sólido que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,68 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J 7 Hz), 2,49 (3H, s), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 6,27 (1H, d, J 16 Hz), 7,47 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,55 (1H, d, J 9 Hz), 7,92 (1H, d, J 2 Hz), 7,99 (1H, d, J 16 Hz).

Producto intermedio 17

Etil (2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propenoato

5

10



15

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 16 a partir de 3-metil-5-trifluorometil-1-benzotiofen-2-carbaldehído (0,95 g, 4 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,98 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J 7 Hz), 2,56 (3H, s), 4,29 (2H, c, J 7 Hz), 6,32 (1H, d, J 16 Hz), 7,6 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,87 (1H, d, J 8 Hz), 7,95 (1H, m), 8,02 (1H, d, J 16 Hz).

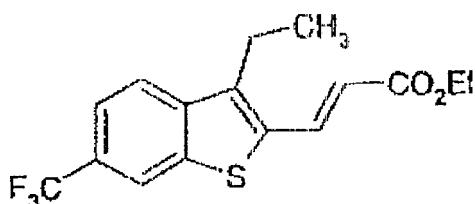
20

Producto intermedio 18

25 Etil (2E)-3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propenoato

30

35



40

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 16 a partir de 3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído (0,98 g, 4 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,12 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J 8 Hz), 1,35 (3H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, c, J 7 Hz), 4,3 (2H, c, J 7 Hz), 6,36 (1H, d, J 16 Hz), 7,59 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,83 (1H, d, J 8 Hz), 8,01 (1H, d, J 16 Hz), 8,07 (1H, s).

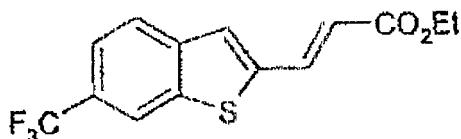
45

Producto intermedio 19

Etil (2E)-3-16-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)-2-propenoato

50

55



60

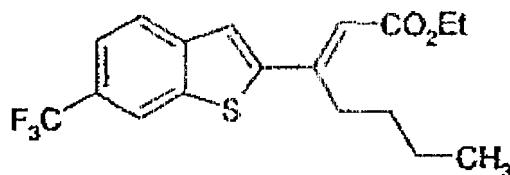
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 16 a partir de 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído (0,5 g, 17 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,63 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J 7 Hz), 4,29 (2H, c, J 7 Hz), 6,37 (1H, d, J 16 Hz), 7,51 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 7,87 (1H, d, J 16 Hz), 8,08 (1H, s).

65

Producto intermedio 20

Etil (2E)-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato

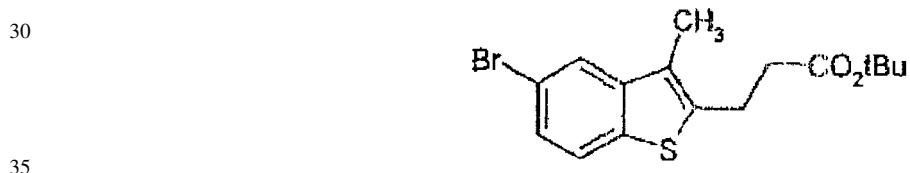
5



Se preparó de un modo similar al producto intermedio 16 a partir de 1-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pentanona (1,08 g, 3,8 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,023 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t, J 7 Hz), 1,34 (3H, t, J 7 Hz), 1,46 (2H, m), 1,6 (2H, m), 3,13 (2H, m), 4,23 (2H, c, J 8 Hz), 6,31 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,57 (1H, d, J 9 Hz), 7,85 (1H, d, J 9 Hz), 8,07 (1H, s).

Producto intermedio 21

25 1,1-dimetiletil 3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-propanoato



40 Una mezcla de 1,1-dimetiletil (2E)-3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-propenoato (0,32 g, 0,9 mmol) y tosilo hidrazida sobre resina (1 g) se agitó y calentó a 100°C en nitrógeno en tolueno (20 ml) durante 24 horas. La resina se filtró, se lavó con tolueno (20 ml) y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar un aceite, que se purificó mediante EFS (sílice, 10 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó en reposo (0,21 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,30 (3H, s), 2,60 (2H, t, J 8 Hz), 3,15 (2H, t, J 8 Hz), 7,37 (1H, dd, J 9,2 Hz), 7,6 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 2 Hz).

45

Producto intermedio 22

Etil-3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-propanoato

50



60

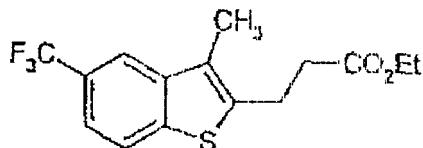
65 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 21 a partir de etil (2E)-3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-propenoato (0,68 g, 2,1 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,57 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J 7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,67 (2H, t, J 4 Hz), 3,18 (2H, t, J 8 Hz), 4,15 (2H, c, J 7 Hz), 7,45 (2H, m), 7,88 (1H, m).

Producto intermedio 23

Etil-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propanoato

5

10



15

El compuesto etil (2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propenoato (0,85 g, 2,7 mmol) en etanol (30 ml) se hidrogenó sobre 10% de paladio sobre carbono (0,16 g). La reacción de filtró a través de celite y los residuos se lavaron con etanol (30 ml). El disolvente se eliminó *al vacío* para dar un aceite que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,7 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J 7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,7 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,23 (2H, t, J 7,5 Hz), 4,15 (2H, c, J 7 Hz), 7,5 (1H, dd, J 8,2), 7,5 (1H, d, J 9 Hz), 7,97 (1H, m).

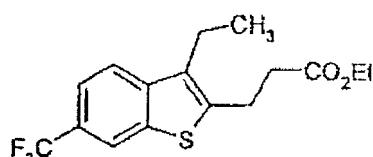
Producto intermedio 24

Etil-3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propanoato

25

30

35



Se preparó de un modo similar al producto intermedio 23 a partir de etil (2E)-3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-il-propenoato (1,12 g, 3,4 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,0 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J 8 Hz), 1,27 (3H, t, J 7 Hz), 2,73 (2H, t, J 8 Hz), 2,85 (2H, c, J 7,5 Hz), 3,24 (2H, t, J 7,5 Hz), 4,16 (2H, c, J 6 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m).

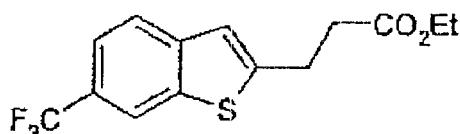
45

Producto intermedio 25

Etil-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propanoato

50

55



60

65

65

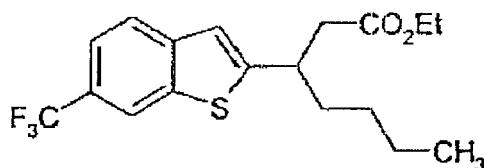
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 23 a partir de etil (2E)-3-[(6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)-2-propenoato (0,62 g, 2,07 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,0 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J 7 Hz), 2,77 (2H, t, J 8 Hz), 3,27 (2H, t, J 7 Hz), 4,16 (2H, c, J 6 Hz), 7,12 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m).

Producto intermedio 26

Etil-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptanoato

5

10



15

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 23 a partir de etil (2*E*)-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato (1,11 g, 3,12 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,06 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,17 (3H, t, J 7 Hz), 1,3-1,4 (4H, m), 1,73 (2H, m), 2,69 (2H, m), 3,54 (1H, m), 4,08 (2H, dc, J 7,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m).

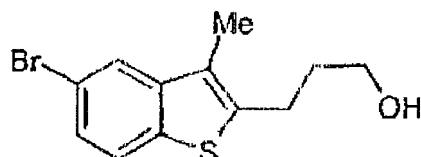
20

Producto intermedio 27

25 *3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-propanol*

30

35



40

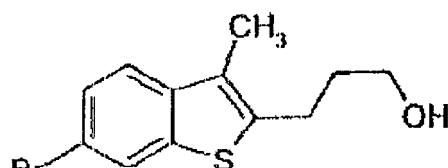
45

Producto intermedio 28

50 *3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-propanol*

55

60



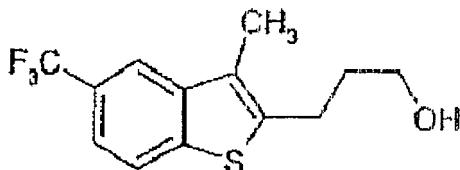
65

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de etil-3-[6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il]-propanoato (0,57 g, 1,74 mmol). El material (0,47 g) se usó sin ninguna purificación. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,95 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,96 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,72 (2H, t, J 6 Hz), 7,45 (2H, m), 7,88 (1H, m).

Producto intermedio 29

3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol

5



10

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de etil-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propanoato (0,7 g, 2,22 mmol). El producto (0,63 g) se usó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,98 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,0 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,73 (2H, t, J 6 Hz), 7,49 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,5 (2H, m).

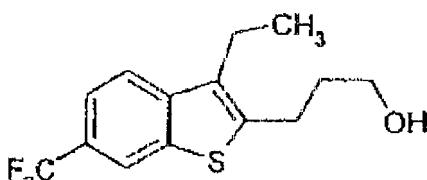
15

Producto intermedio 30

20

3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol

25



30

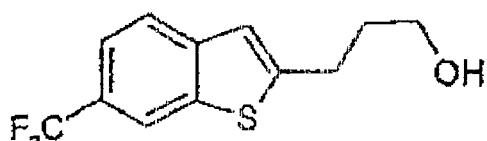
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de etil-3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propanoato (1,08 g, 3,3 mmol). El producto (0,91 g) se usó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,36 (1H, a), 2,0 (2H, m), 2,85 (2H, c, J 8 Hz), 3,02 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,75 (2H, t, J 6 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m).

35

Producto intermedio 31

3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol

40



45

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de 3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanoato (0,56 g, 1,85 mmol). El producto (0,48 g) se usó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,57 (1H, a), 2,04 (2H, m), 3,07 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,75 (2H, t, J 6 Hz), 7,1 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m).

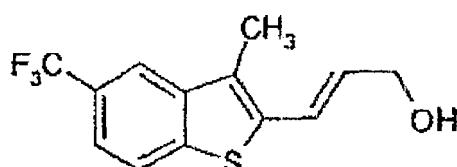
50

Producto intermedio 32

55

(2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-ol

60



65

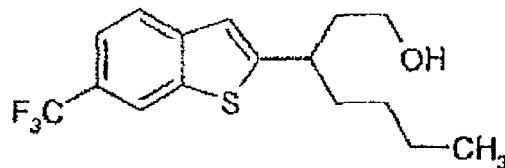
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de etil (2E)-3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propenoato (0,2 g, 0,63 mmol). El producto (0,185 g) se usó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,43 (3H, s), 4,39 (2H, d, J 5 Hz), 6,29 (1H, dt, J 16,5 Hz), 7,0 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J 8 Hz), 7,83 (1H, d, J 9 Hz), 7,87 (1H, s).

Producto intermedio 33

3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptanol

5

10



15

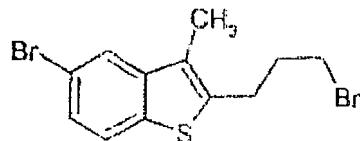
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 27 a partir de 3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptanoato (1,06 g, 3,0 mmol). El producto (1,0 g) se usó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,2-1,4 (4H, m), 1,6 (1H, a), 1,6-1,8 (2H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 3,19 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,66 (1H, m), 7,1 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 8 Hz), 7,75 (1H, d, 8 Hz), 8,04 (1H, m).

20

Producto intermedio 34

25 5-bromo-2-(3-bromopropil)-3-metil-1-benzotiofeno

30



35

Una mezcla de 3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-propanol (0,16 g, 0,56 mmol), tetrabromuro de carbono (0,33 g, 0,8 mmol) y trifenilfosfina (0,21 g, 0,8 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se concentró y aplicó a una columna de EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,2 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,25 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,05 (2H, t, J 7 Hz), 3,45 (2H, t, J 6 Hz), 7,38 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J 8 Hz), 7,75 (1H, d, J 2 Hz).

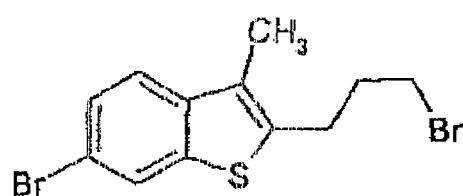
40

Producto intermedio 35

45

6-bromo-2-(3-bromopropil)-3-metil-1-benzotiofeno

50



55

60

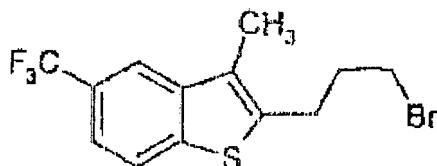
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 34 a partir de 3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-propanol (0,57 g, 1,74 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,62 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,23 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,04 (2H, t, J 7 Hz), 3,45 (2H, t, J 6 Hz), 7,45 (2H, m), 7,88 (1H, m).

65

Producto intermedio 36

2-(3-bromopropil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

5



10

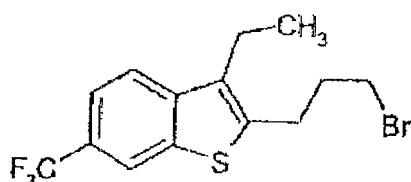
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 34 a partir de 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol (0,62 g, 2,26 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,66 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,26 (2H, m), 2,4 (3H, s), 3,09 (2H, t, J 7 Hz), 3,46 (2H, t, J 6 Hz), 7,52 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,86 (2H, m).

15

Producto intermedio 37

20 2-(3-bromopropil)-3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

25



30

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 34 a partir de 3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol (0,91 g, 3,15 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,05 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J 8 Hz), 2,27 (2H, m), 2,87 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,48 (2H, t, J 6 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, m).

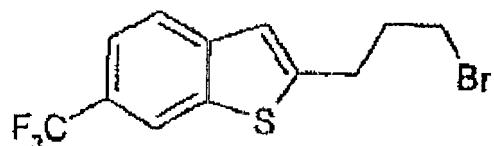
35

Producto intermedio 38

2-(3-bromopropil)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

40

45



50

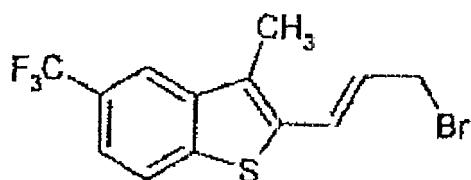
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 34 a partir de 3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanol (0,47 g, 1,81 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,59 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,3 (2H, m), 3,14 (2H, t, J 7 Hz), 3,47 (2H, t, J 6 Hz), 7,13 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,77 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, m).

Producto intermedio 39

55

2-[*(1E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

60



65

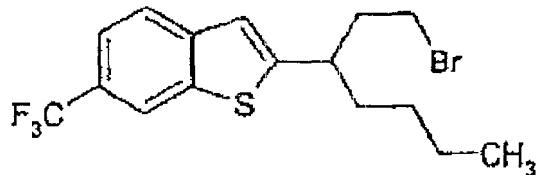
Una solución de (2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-ol (0,09 g, 0,33 mmol) en DCM (20 ml) se agitó con tetrabromuro de carbono (0,13 g, 0,4 mmol) y trifenilfosfina sobre resina (0,8 g, 1,2 mmol) durante 24 horas. La resina se filtró, se lavó con DCM (20 ml) y el disolvente se eliminó *al vacío*. Esto dio el compuesto del título (0,07 g) en forma de un aceite amarillo, que solidificó. Se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz;

CDCl₃) δ : 2,44 (3H, s), 4,19 (2H, d, J 8 Hz), 6,32 (1H, dt, J 15,8 Hz), 7,0 (1H, d, J 15 Hz), 7,54 (1H, m), 7,83 (1H, d, J 8 Hz), 7,88 (1H, m).

5 Producto intermedio 40

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

10



15

20 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 34 a partir de 3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol (1,0 g, 3,15 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,3 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ : 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,2-1,4 (4H, m), 1,6 (1H, a), 1,6-1,8 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 3,19 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,41 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,78 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, m).

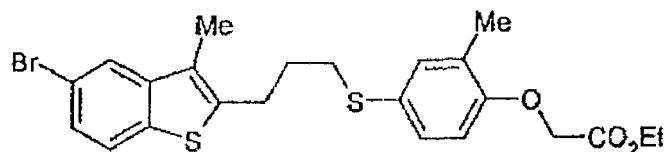
25

Producto intermedio 41

Etil-[(4-[(3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio)-2-metilfenil)oxi]acetato

30

35



40

Una mezcla de 5-bromo-2-(3-bromopropil)-3-metil-1-benzotiofeno (0,2 g, 0,57 mmol), etil[(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato (0,14 g, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (0,3 g, 2,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron. La eliminación del disolvente *al vacío* dio un aceite que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,2 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ : 1,3 (3H, t, J 7 Hz), 1,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,86 (2H, t, J 7 Hz), 2,99 (2H, t, J 7,5 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 8 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,2 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,6 (1H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 2 Hz).

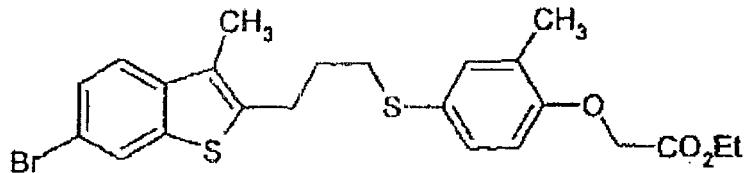
45

Producto intermedio 42

Etil-[(4-[(3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio)-2-metilfenil)oxi]acetato

55

60



65

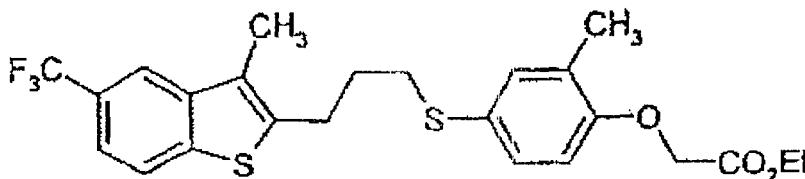
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 6-bromo-2-(3-bromopropil)-3-metil-1-benzotiofeno (0,1 g, 0,28 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,1 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,86 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,97 (2H, t, J 7 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,62 (1H, d, J 8 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,2 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,87 (1H, m).

Producto intermedio 43

Etil-{[2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato

5

10



15

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen (0,1 g, 0,29 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,14 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,29 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,67 (2H, t, J 7 Hz), 3,03 (2H, t, J 7 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 8 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,21 (1H, m), 7,5 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,83 (2H, m).

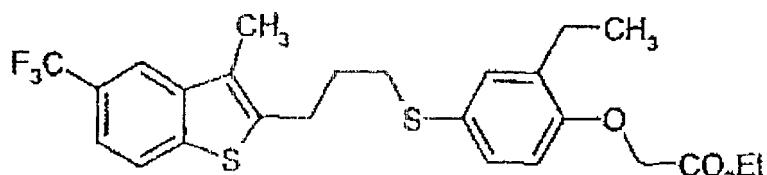
Producto intermedio 44

Etil-{[2-etil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato

25

30

35



Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen (0,1 g, 0,29 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,14 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 1,28 (3H, t, J 8 Hz), 1,97 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,67 (2H, c, J 7 Hz), 2,88 (2H, t, J 8 Hz), 3,03 (2H, t, J 8 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 8 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,83 (2H, m).

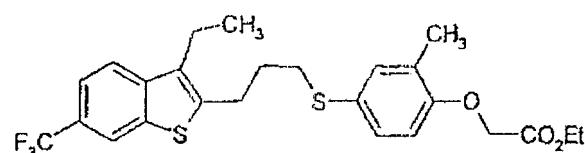
45

Producto intermedio 45

Etil-{[4-({3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)-2-metilfenil]oxi}acetato

50

55



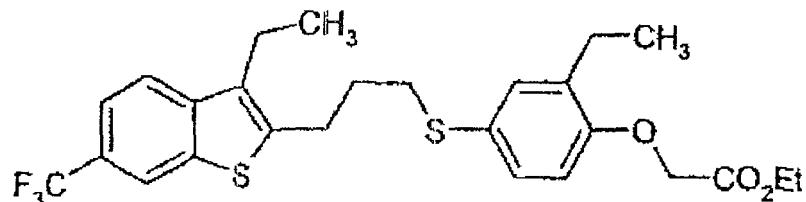
60

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,1 g, 0,28 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,13 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 7 Hz), 1,29 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,98 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,82 (2H, c, J 8 Hz), 2,88 (2H, t, J 7 Hz), 3,03 (2H, d, J 8 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,63 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,22 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

Producto intermedio 46

Etil-{[2-etil-4-({3-[3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato

5

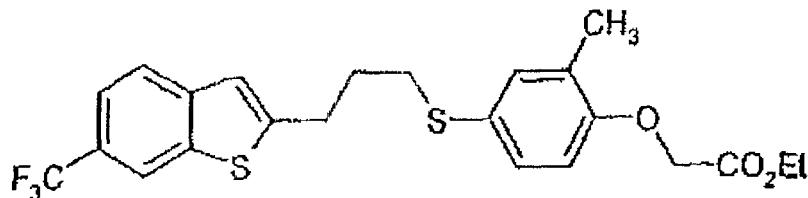


Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-etil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,1 g, 0,28 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,13 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (6H, m), 1,27 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,98 (2H, m), 2,67 (2H, c, J 8 Hz), 2,82 (2H, c, J 8 Hz), 2,89 (2H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, t, J 8 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,63 (2H, s), 6,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,71 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

Producto intermedio 47

Etil-{[2-metil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato

25



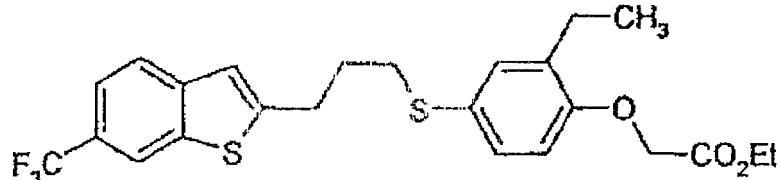
40 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,144 g, 0,45 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,13 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 2,03 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,87 (2H, t, J 7 Hz), 3,06 (2H, t, J 7 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,62 (1H, d, J 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,21 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, s).

45

Producto intermedio 48

Etil-{[2-etil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato

50



60

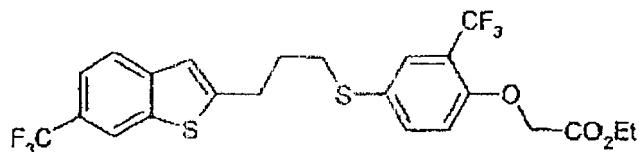
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,144 g, 0,45 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (19:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,126 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 2,03 (2H, m), 2,67 (2H, c, J 7 Hz), 2,88 (2H, t, J 7 Hz), 3,07 (2H, t, J 8 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,63 (2H, s), 6,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, m).

Producto intermedio 49

Etil-{{2-(trifluorometil)-4-((3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil)fenil}oxi}acetato

5

10



15 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,145 g, 0,45 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,14 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J 7 Hz), 2,03 (2H, m), 2,92 (2H, t, J 7 Hz), 3,08 (2H, t, 7 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,7 (2H, s), 6,81 (1H d, 8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J 2 Hz), 7,74 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m).

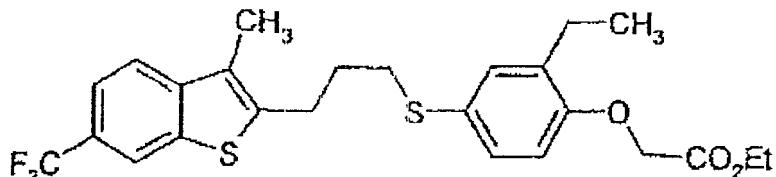
20

Producto intermedio 50

Etil-{{2-etil-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil)fenil}oxi}acetato

25

30



35

40 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,2 g, 0,59 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (19:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,21 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,97 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (2H, c, J 7 Hz), 2,88 (2H, t, 7 Hz), 3,04 (2H, t, J 8 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,63 (2H, s), 6,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, m).

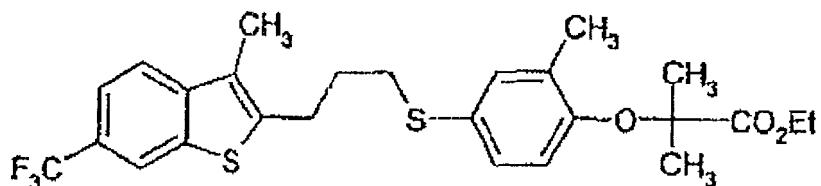
45

Producto intermedio 51

Etil-2-metil-2-{{2-metil-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil)fenil}oxi}propanoato

50

55



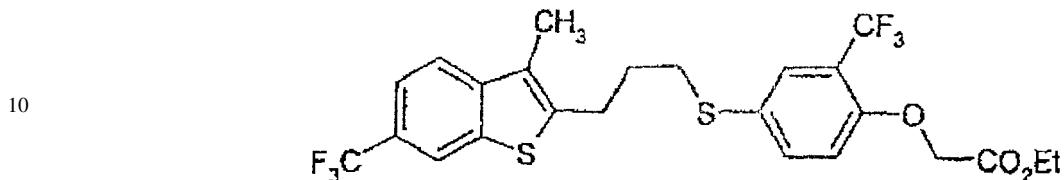
60

65 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,2 g, 0,59 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,24 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J 7 Hz), 1,57 (6H, s), 1,96 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,87 (2H, t, J 7 Hz), 3,03 (2H, t, 7 Hz), 4,23 (2H, c, J 7 Hz), 6,57 (1H, d, J 8 Hz), 7,08 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,18 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, s).

Producto intermedio 52

Etil{[4-({3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il}propil)lio)-2-(trifluorometil)fenil]oxi}acetato

5

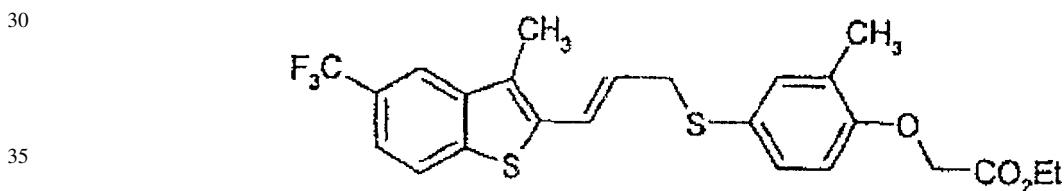


Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,15 g, 0,44 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,21 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J 8 Hz), 1,98 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,90 (2H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, t, 8 Hz), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,7 (2H, s), 6,8 (1H, d, J 9 Hz), 7,48 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m).

Producto intermedio 53

25

Etil{[2-metil-4-({(2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-il}lio)fenil]oxi}acetato



40

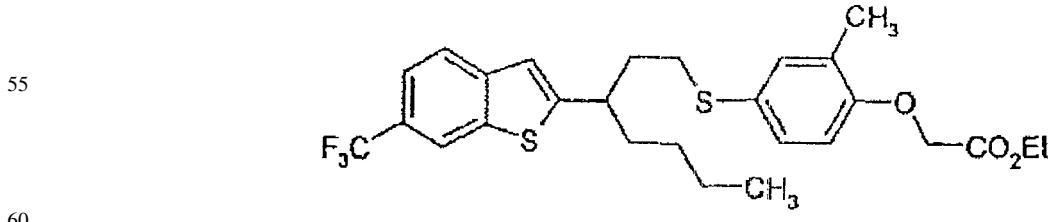
Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-[(1E)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,065 g, 0,19 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 10 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que solidificó (0,036 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J 8 Hz), 2,24 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,62 (2H, d, J 7 Hz), 4,23 (2H, c, J 7 Hz), 4,6 (2H, s), 6,15 (1H, dt, J 15,7 Hz), 6,56 (1H, d, 15 Hz), 6,61 (1H, d, J 9 Hz), 7,22 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,27 (1H, m), 5,51 (1H, m), 7,82 (2H, m).

45

Producto intermedio 54

50

Etil{[2-metil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptil}lio)fenil]oxi}acetato

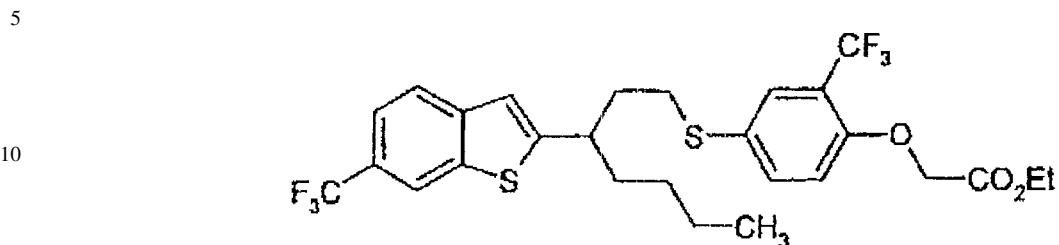


65

Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-[1-(2-bromoethyl)pentil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,14 g, 0,3 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 10 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,09 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,12-1,37 (4H, m), 1,29 (3H, t, J 7 Hz), 1,55-1,74 (2H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,66 (1H, m), 2,8 (1H, m), 3,15 (1H, m), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,61 (2H, s), 6,6 (1H, d, J 8 Hz), 7,12 (1H, dd, 8,2 Hz), 7,15 (1H, m), 7,54 (1H, d, J 8 Hz), 7,75 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, m).

Producto intermedio 55

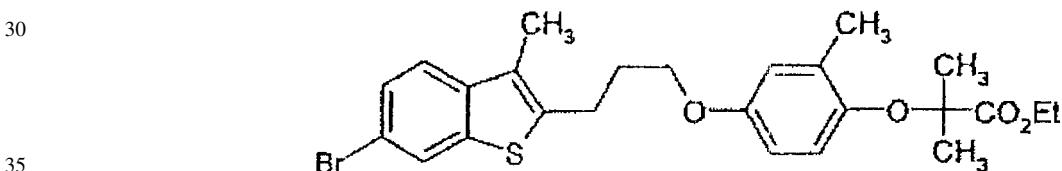
Etil{[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptil}oxi)fenil]oxi}acetato



Se preparó de un modo similar al producto intermedio 41 a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,14 g, 0,3 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 10 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,08 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,14-1,36 (4H, m), 1,27 (3H, t, J 7 Hz), 1,58-1,75 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,83 (1H, m), 3,15 (1H, m), 4,26 (2H, c, J 7 Hz), 4,7 (2H, s), 6,78 (1H, d, J 8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,57 (1H, d, J 8 Hz), 7,76 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, m).

Producto intermedio 56

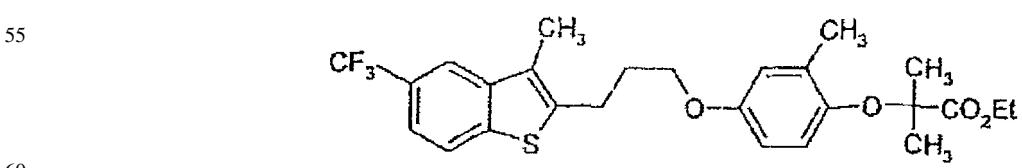
Etil 2-(4-({3-[6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il]-propil}oxi)-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoato



40 Una mezcla de 6-bromo-2-(3-bromopropil)-3-metil-1-benzotiofeno (0,1 g, 0,28 mmol), 2-[4-hidroxi-2-metilfenil]oxi)-2-metilpropanoato de etilo (0,07 g, 0,28 mmol) y carbonato de cesio (0,12 g, 0,37 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), y se secaron. La eliminación del disolvente *al vacío* dio un aceite que se purificó mediante EFS (sílice, 20 g). La elución con ciclohexano: EtOAc (100:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,08 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,53 (6H, s), 2,12 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,04 (2H, t, J 7 Hz), 3,91 (2H, t, J 6 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 6,56 (1H, dd, J 8,2 Hz), 6,65 (2H, m), 7,4 (2H, m), 7,88 (1H, m).

Producto intermedio 57

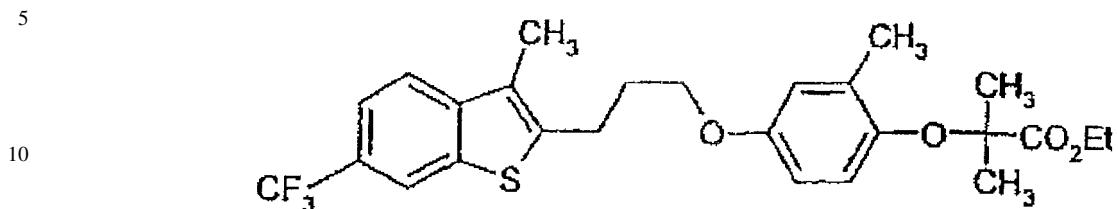
Etil 2-metil-2-(2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propil}oxi)fenil)oxi)propanoato



65 Se preparó de un modo similar al producto intermedio 56 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-methyl-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,1 g, 0,29 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (50:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,11 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J 8 Hz), 1,54 (3H, s), 1,57 (3H, s), 2,15 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,1 (2H, t, J 7 Hz), 3,93 (2H, t, J 7 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 6,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 6,66 (1H, d, J 8 Hz), 6,7 (1H, d, J 3 Hz), 7,5 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,84 (2H, m).

Producto intermedio 58

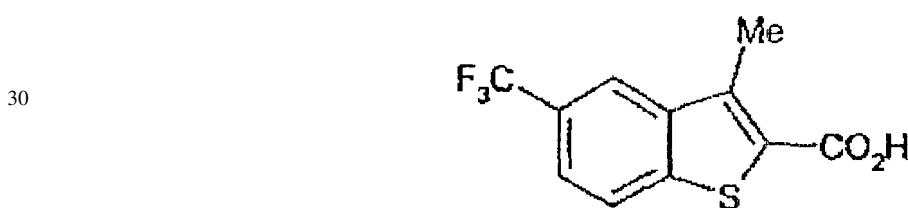
Etil 2-metil-2-[(2-metil-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-propil)oxi)fenil)oxi]propanoato



Se preparó de un modo similar al producto intermedio 56 a partir de 2-(3-bromopropil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (0,2 g, 0,59 mmol). La purificación mediante EFS (sílice, 20 g) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (20:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,16 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J 8 Hz), 1,54 (3H, s), 1,57 (3H, s), 2,15 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,1 (2H, t, J 7 Hz), 3,92 (2H, t, J 7 Hz), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 6,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 6,7 (1H, d, J 3 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m).

Producto intermedio 59

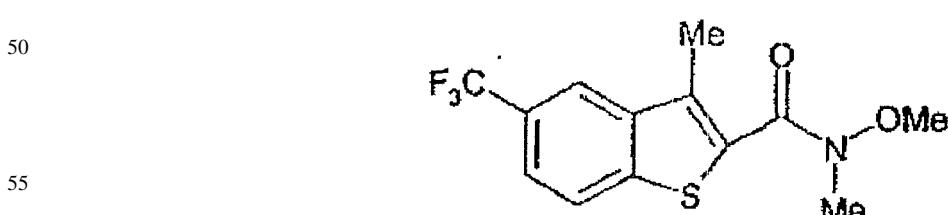
Ácido 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico



Una solución de 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (2,35 g, 8,6 mmol) en MeOH (150 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 2M (17 ml, 34 mmol) y se agitó en reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua (100 ml), se acidificó (ácido clorhídrico 2M) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 60°C para dar el compuesto del título (2,15 g). CL/EM: m/z 259 [M-H]⁻, T_r 3,91 min.

Producto intermedio 60

N,3-dimetil-*N*-(metiloxi)-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida



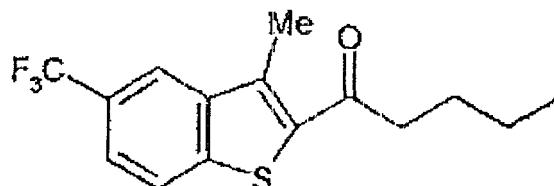
Una suspensión de ácido 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico (2,05 g, 7,8 mmol) en DCM (165 ml) se trató con una solución de carbonildiimidazol (1,64 g, 10 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 1,5 horas. En porciones se añadió una solución de N,O-bismetilhidroxilamina, generada a partir de la sal clorhidrato (1,5 g, 15,6 mmol) repartiéndola entre carbonato sódico acuoso y DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 4 días. A continuación la solución de DCM se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite naranja. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título, que se aisló en forma de un sólido (1,32 g). CL/EM: m/z 304 [M+H]⁺, T_r 3,38 min.

Producto intermedio 61

1-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona

5

10



15

Una solución de *N*,*3*-dimetil-*N*-(metiloxi)-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (1,32 g, 4,3 mmol) en THF anhídrico (15 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató con cloruro de butilmagnesio al 20% en THF/tolueno (3 ml, 5 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h y, después, a 20°C durante la noche. A continuación se añadió más solución de cloruro de butilmagnesio al 20% (3 ml, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. Después, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso y se extrajo con DCM (2 X 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se filtraron a través de un papel separador de fases y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido gomoso que se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t, J 7 Hz), 1,44 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,95 (2H, t, J 7 Hz), 7,69 (1H, d, J 8 Hz), 7,95 (1H, d, J 8 Hz), 8,13 (1H, s).

20

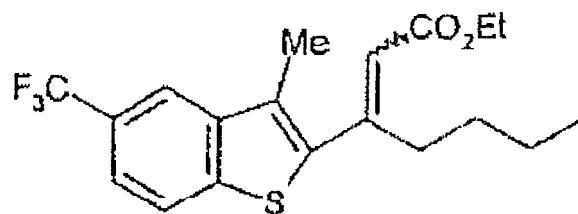
25

Producto intermedio 62

Etil 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato

30

35



40

45

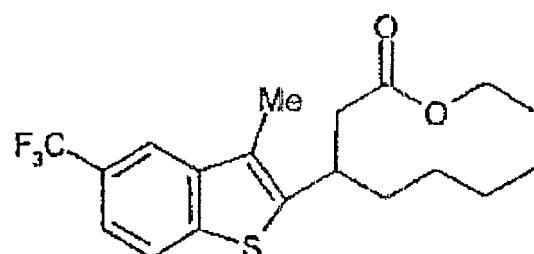
50

Una solución de fosfonoacetato de trietilo (0,69 g, 3 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó a 0°C en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,12 g, 3 mmol). Tras 15 minutos se añadió una solución de 1-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona (0,70 g, 2,3 mmol) en THF anhídrico (6 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:2) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,80 g). CL/EM: m/z 371 [M+H]⁺, T_r 4,25 min y 4,38 min.

55

60

Producto intermedio 63

Etil 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptanoato

65

70

Una solución de 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato (0,785 g, 2,1 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 0,150 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro

(0,80 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,40 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, m), 3,70 (1H, m), 4,05 (2H, c, J 7 Hz), 7,50 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 7,87 (1H, s).

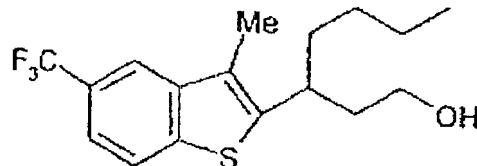
5

Producto intermedio 64

Etil 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol

10

15



Una solución de etil 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptanoato (0,750 g, 2 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató, gota a gota, hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (4 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante la noche. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con EtOAc (30 ml) y ácido clorhídrico 1M (30 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:3) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,31 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,38 (5H, m), 1,65 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,84 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,37 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,63 (1H, m), 7,50 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 7,87 (1H, s).

20

25

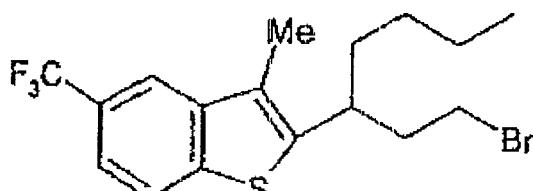
Producto intermedio 65

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

30

35

40



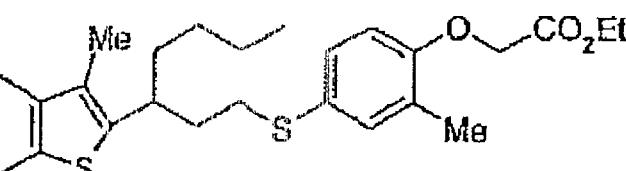
Una solución de 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol (304 g, 0,92 mmol) en DCM (10 ml) se trató con trifenilfosfina (360 mg, 1,37 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,454 g, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 horas y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (280 mg). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,14-1,38 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,75 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,2 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 7,51 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, s).

50

Producto intermedio 66

Etil {[2-metil-4({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acetato

55



60

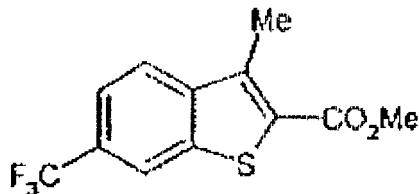
65

Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (90 mg, 0,23 mmol) en MeCN anhídrico (4 ml) se trató con [(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (76 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (150 mg). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 horas y después diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar un aceite amarillo. Este aceite se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:9) para dar el compuesto del título en forma de una goma (55 g). CL/EM: m/z 539 [M+H]⁺, T_r 4,64 min.

Producto intermedio 67

Metil 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato

5



10

15

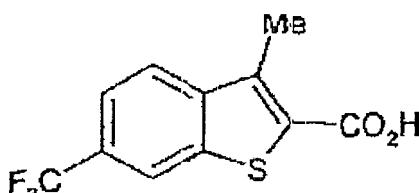
A una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 1,56 g, 39 mmol) en THF anhidro (10 ml) y DMSO anhidro (40 ml) se añadió tioglicolato de metilo (2,65 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos para dejar que remita a efervescencia y, después, se añadió una solución de 2'fluoro-4'-trifluorometilacetofenona (5 g, 25 mmol) en DMSO anhidro (10 ml). La mezcla, que se calentó, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (2 x 200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se trituró con un poco de ciclohexano y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,14 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 2,81 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,65 (1H, d, J 9 Hz), 7,94 (1H, d, J 9 Hz), 8,12 (1H, s).

25

Producto intermedio 68

Ácido 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico

30

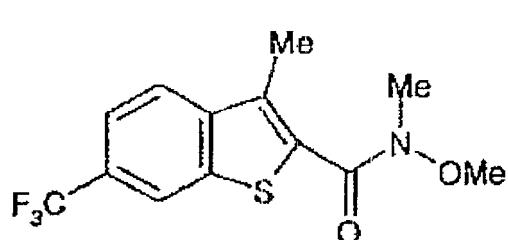


40

Una solución de metil 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato (4,13 mg, 15 mmol) en MeOH (250 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 2M (30 ml, 60 mmol) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua (300 ml), se acidificó (ácido clorhídrico 2M) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 60°C para dar el compuesto del título (3,8 g). CL/EM: m/z 259 [M-H]⁻, T_r 3,88.

50

Producto intermedio 69

N,3-dimetil-N-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida

55

60

Una suspensión de ácido 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico (3,8 g, 14,6 mmol) en DCM (300 ml) se trató con carbonildiimidazol (3,0 g, 18 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 1,5 horas. Gota a gota se añadió una solución de N,O-bismetilhidroxilamina, generada a partir de la sal clorhidrato (3,0 g, 30 mmol) repartiéndola entre solución de carbonato sódico acuoso (50 ml) y DCM (2 x 50 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. A continuación la solución de DCM se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso (2 x 200 ml) y salmuera

ES 2 317 192 T3

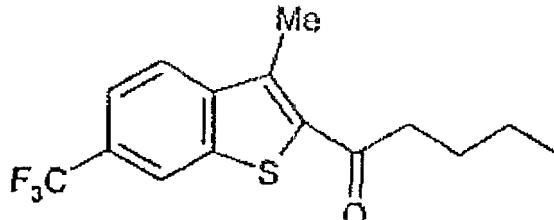
(200 ml), se secó mediante filtración a través de una frita hidrofóbica y se evaporó. El residuo se eluyó a través de 2 cartuchos de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título, que se aisló en forma de un sólido blanco (3,34 g). CL/EM: m/z 304 [M+H]⁺, T_r 3,37 min.

5

Producto intermedio 70

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona

10



15

20

25

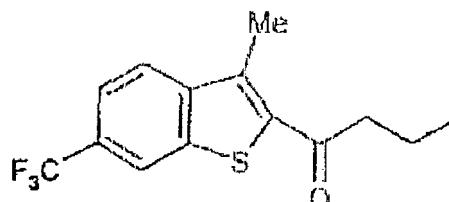
Una solución de *N*,*3*-dimetil-*N*-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (2,43 g, 8 mmol) en THF anhídrico (40 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató hidruro de butilmagnesio al 20% en THF/tolueno (10 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y, después, a 20°C durante cinco días. A continuación, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso (300 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se filtraron a través una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido gomoso que se eluyó a través de 2 cartuchos de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,67 g). CL/EM: m/z 301 [M+H]⁺, T_r 4,04 min.

Producto intermedio 71

30

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-butanona

35



40

45

Una solución de *N*,*3*-dimetil-*N*-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (0,90 g, 3 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató cloruro de propilmagnesio 3M en éter dietílico (2 ml, 6 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y, después, a 20°C durante la noche. A continuación, se añadió más cloruro de propilmagnesio 3M en éter dietílico (2 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso (75 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se filtraron a través una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido gomoso que se eluyó a través de un cartucho de sílice mediante EFS 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (444 mg). CL/EM: m/z 287 [M+H]⁺, T_r 3,89 min.

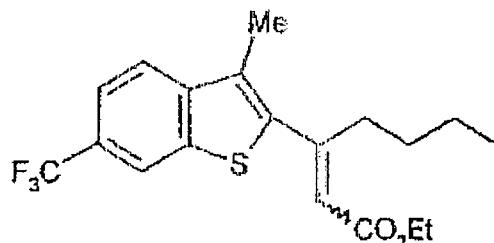
50

Producto intermedio 72

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato

55

60



65

Una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,67 g, 7,3 mmol) en THF anhídrico (25 ml) se agitó a 0°C en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,29 g, 7,3 mmol). Tras 15 minutos se añadió una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona (1,67 g, 5,5 mmol) en THF anhídrico (15 ml) y la mezcla

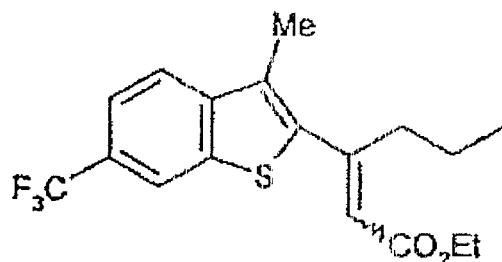
se agitó a 20°C durante 2 días, se añadió más hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,29 g, 7,3 mmol) y la agitación continuó durante otras 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (150 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:9) para dar una mezcla de la cetona de partida y de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,75 g). Esa mezcla se disolvió en THF anhídrico (20 ml), se añadió fosfonoacetato de trietilo (0,34 g, 1,5 mmol) e hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,06 g, 1,5 mmol) y se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla de reacción se trabajó como se indica en lo que antecede para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,85 g). CL/EM: m/z 371 [M+H]⁺, T_r 4,18 min y 4,35 min.

10

Producto intermedio 73

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-hexenoato

15



30

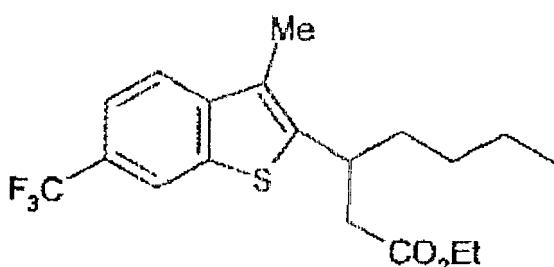
Una solución de fosfonoacetato de trietilo (576 mg, 2,5 mmol) en THF anhídrico (8 ml) se agitó en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 100 mg, 2,5 mmol). Tras 10 minutos se añadió una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-butanona (440 mg, 1,5 mmol) en THF anhídrico (4 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:9) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite (550 mg). CL/EM: m/z 357 [M+H]⁺, T_r 4,10 min y 4,26 min.

40

Producto intermedio 74

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptanoato

45



60

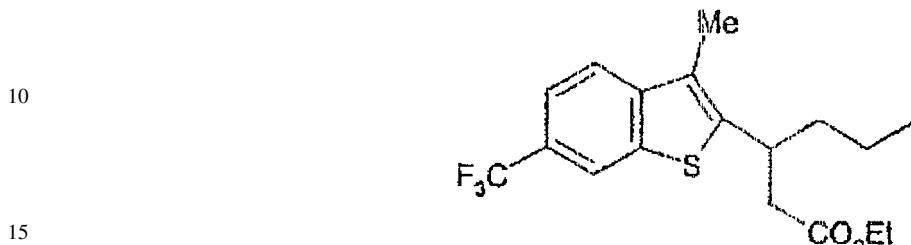
Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato (1,85 g, 5 mmol) en EtOAc (100 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 0,50 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron mediante un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,62 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15 (3H, t, J 7 Hz), 1,12-1,40 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,68 (2H, m), 3,70 (1H, m), 4,05 (2H, c, J 7 Hz), 7,57 (1H, d, J 8 Hz), 7,71 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s).

65

Producto intermedio 75

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-hexanoato

5



20 Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-hexenoato (540 mg, 1,5 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 150 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. Esta mezcla se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 150 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron mediante un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (502 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J 7 Hz), 1,14 (3H, t, J 7 Hz), 1,25 (2H, m), 1,61-1,79 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,68 (2H, m), 3,72 (1H, m), 4,05 (2H, c, J 7 Hz), 7,57 (1H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s).

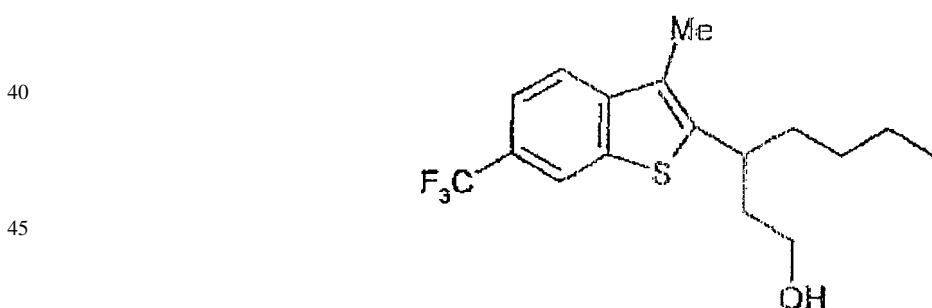
25

30

Producto intermedio 76

3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol

35



50

Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-heptanoato (1,62 g, 4,35 mmol) en THF anhídrico (30 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (9 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 2 horas. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con EtOAc (100 ml) y ácido clorhídrico 1M (200 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,2 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,38 (5H, m), 1,65 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,84 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,64 (1H, m), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

55

60

65

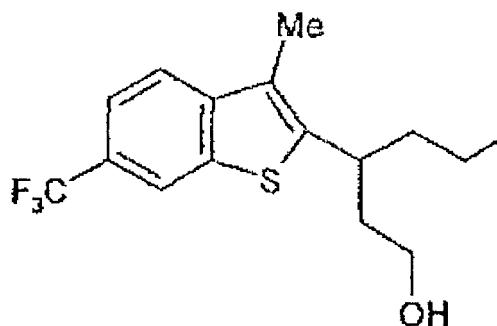
Producto intermedio 77

3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-hexanol

5

10

15



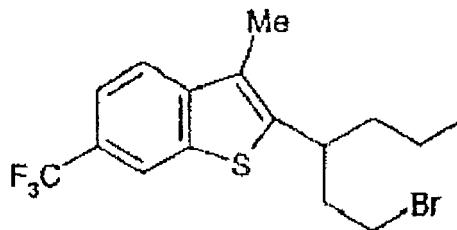
Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexanoato (500 mg, 1,4 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (3 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con EtOAc (50 ml) y ácido clorhídrico 1M (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (390 mg). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, J 7 Hz), 1,17-1,32 (3H, m), 1,60-1,90 (3H, m), 2,04 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,64 (1H, m), 7,57 (1H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

30 Producto intermedio 78

2-[1-(2-bromoetil)butil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

35

40



45

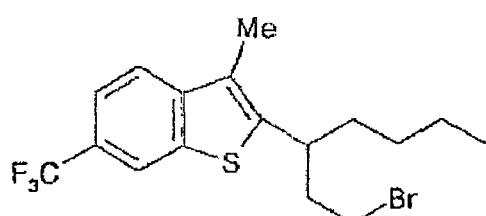
Una solución de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-hexanol (390 mg, 1,25 mmol) en DCM (12 ml) se trató con trifenilfosfina (500 mg, 1,9 mmol) y tetrabromuro de carbono (625 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 horas y, después, se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (328 mg). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, J 7 Hz), 1,20-1,34 (2H, m), 1,60-1,78 (2H, m), 2,12-2,31 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,36-3,53 (2H, m), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s).

55 Producto intermedio 79

2-[1-(2-bromoethyl)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

60

65



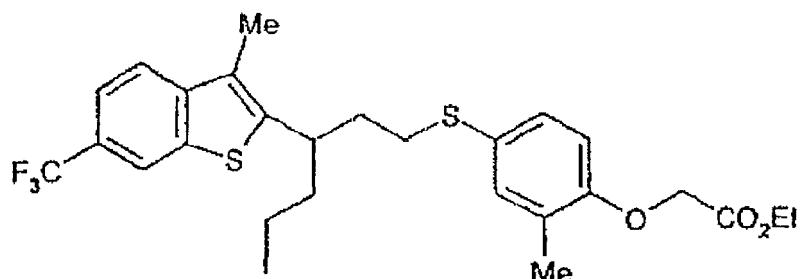
ES 2 317 192 T3

Una solución de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol (413 mg, 1,25 mmol) en DCM (12 ml) se trató con trifenilfosfina (500 mg, 1,9 mmol) y tetrabromuro de carbono (625 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 horas y, después, se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (365 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,13-1,38 (4H, m), 1,60-1,81 (2H, m), 2,12-2,32 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,37-3,51 (2H, m), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

10 Producto intermedio 80

15 *Etil {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil]tio}fenil]oxi}acetato*

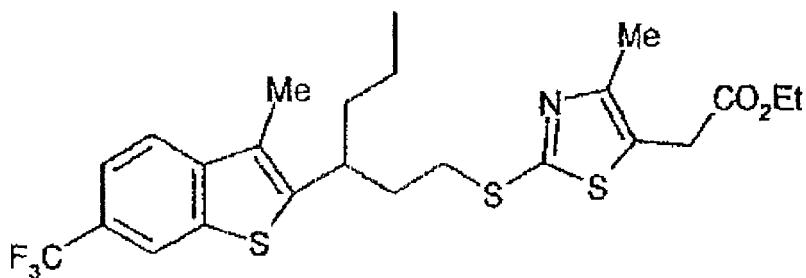


30 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)butil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (80 mg, 0,21 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metil-fenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (125 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J 7 Hz), 1,17-1,30 (2H, m), 1,29 (3H, t, J 7 Hz), 1,52-1,72 (2H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,63 (1H, m), 2,79 (1H, m), 3,38 (1H, m), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 4,60 (2H, s), 6,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s).

35

40 Producto intermedio 81

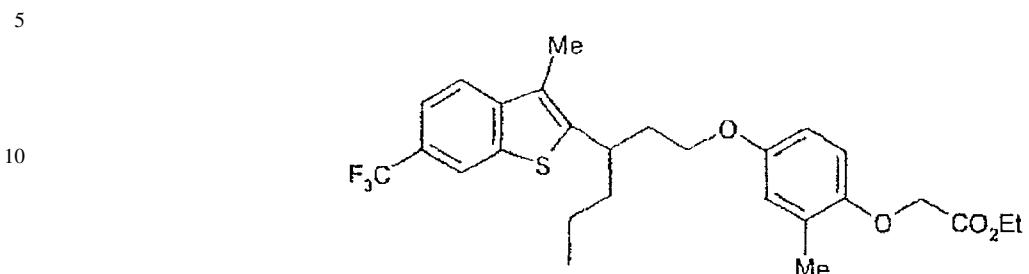
45 *Etil [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acetato*



60 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)butil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (80 mg, 0,21 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de (2-mercaptop-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (75 mg, 0,35 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (80 mg). CL/EM: m/z 516 [M+H]⁺, T_r 4,38 min.

Producto intermedio 82

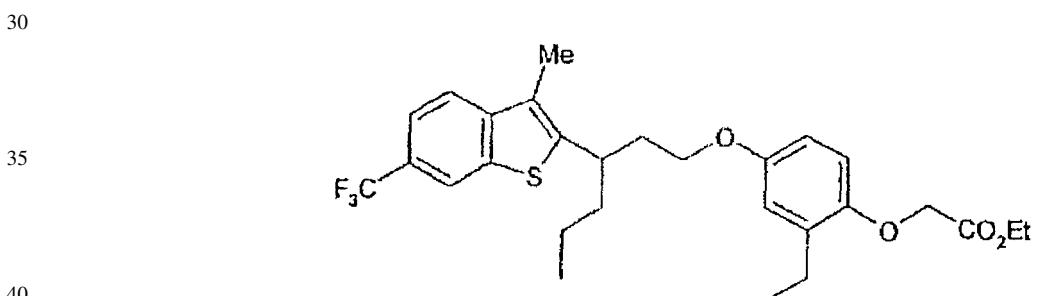
Etil {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil]oxi]fenil]oxi}acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)butil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (80 mg, 0,21 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metil-fenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,36 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (35 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J 7 Hz), 1,25-1,30 (2H, m), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,62-1,82 (2H, m), 1,94 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,52 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,24 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8,3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,65 (1H, J 3 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

Producto intermedio 83

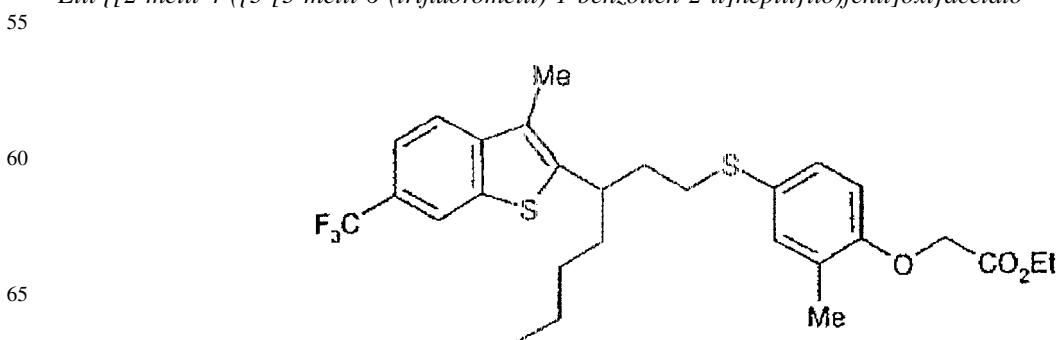
Etil {[2-ethyl-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil]oxi)fenil]oxi}acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)butil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (80 mg, 0,21 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(2-ethyl-4-hidroxifenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (83 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J 7 Hz), 1,18 (3H, t, J 7 Hz), 1,24-1,32 (2H, m), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,62-1,82 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,64 (2H, c, J 7 Hz), 3,53 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,24 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,68 (1H, J 3 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

Producto intermedio 84

Etil {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]oxi}acetato



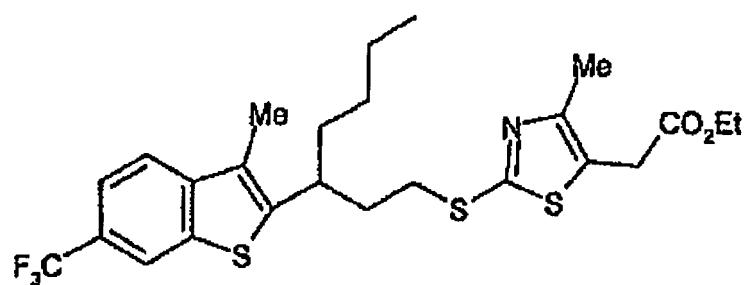
Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (90 mg, 0,23 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metil-fenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (95 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,83 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,30 (2H, m), 1,29 (3H, t, J 7 Hz), 1,55-1,75 (2H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,36 (1H, m), 4,26 (2H, c J 7 Hz), 4,60 (2H, s), 6,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 7,13 (1H, d, J 2 Hz), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s).

10

Producto intermedio 85

Etil [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi]-1,3-tiazol-5-il]acetato

15



30

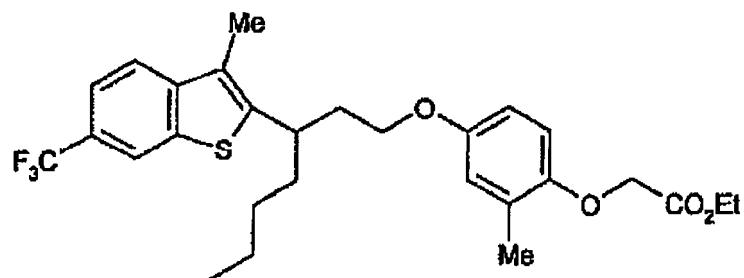
Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (90 mg, 0,23 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de (2-mercaptop-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (75 mg, 0,35 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (80 mg). CL/EM: m/z 530 [M+H]⁺, T_r 4,48 min.

35

Producto intermedio 86

Etil {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptil)oxi]-fenil}oxi]acetato

40



55

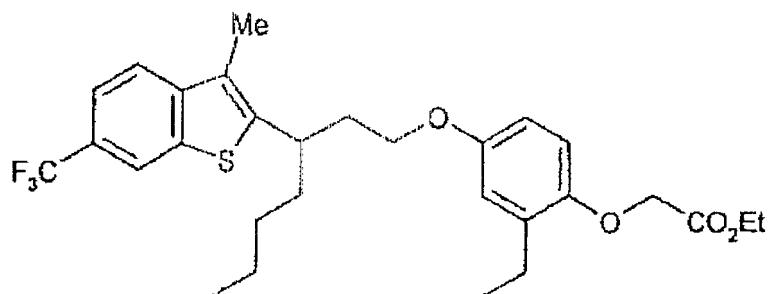
Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (90 mg, 0,23 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metil-fenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,36 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (82 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,62-1,85 (2H, m), 1,94 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,50 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,25 (2H, c J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,65 (1H, J 3 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

65

Producto intermedio 87

Etil {[2-ethyl-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato

5



10

15

20

Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (90 mg, 0,23 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(2-ethyl-4-hidroxifenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (80 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,18 (3H, t, J 7 Hz), 1,24-1,32 (4H, m), 1,28 (3H, t J 7 Hz), 1,65-1,85 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,64 (2H, c, J 7 Hz), 3,50 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,24 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,68 (1H, J 3 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,66 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

25

30

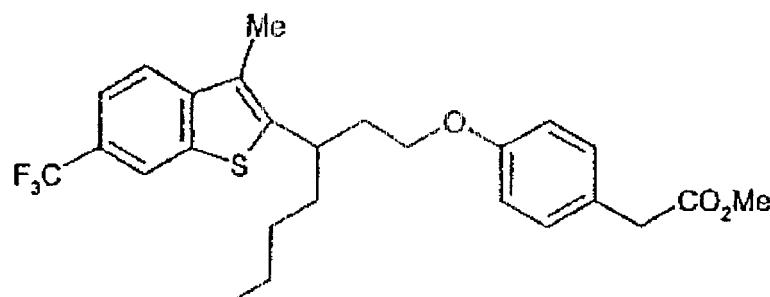
Producto intermedio 88

Metil {[4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato

35

40

45



50

55

Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de (4-hidroxifenil)acetato de etilo (80 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (45 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,14-1,38 (4H, m), 1,63-1,86 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,28 (3H, s), 3,51 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,67 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,91 (1H, m), 6,77 (2H, d, J 8 Hz), 7,14 (2H, d, J 8 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,66 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

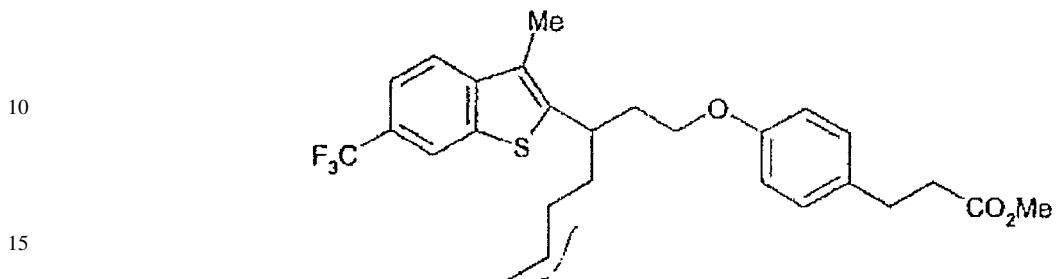
60

65

Producto intermedio 89

Metil 3-[4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi)fenil]propanoato

5



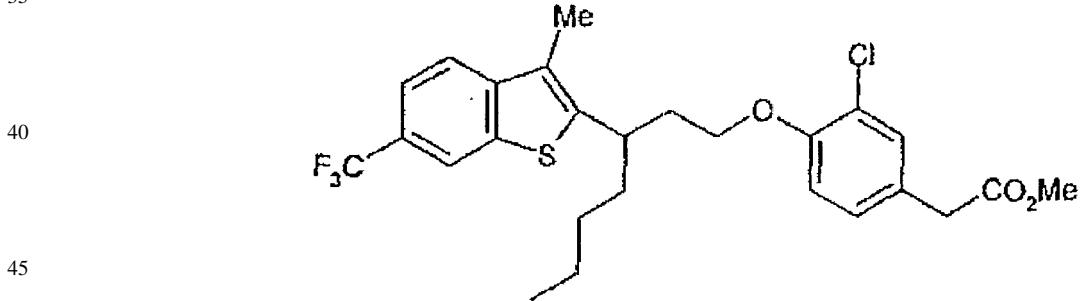
20 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídro (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídro (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (53 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,16-1,38 (4H, m), 1,68 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,57 (2H, t, J 7 Hz), 2,86 (2H, t, J 7 Hz), 3,51 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,89 (1H, m), 6,73 (2H, d, J 8 Hz), 7,06 (2H, d, J 8 Hz), 7,55 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

25

30 Producto intermedio 90

Metil [3-cloro-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi)fenil]acetato

35



50 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídro (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de (3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de etilo (107 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídro (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (65 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,16-1,37 (4H, m), 1,69 (1H, m), 1,83 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,35 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,61 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,71 (1H, m), 3,99 (1H, m), 6,70 (1H, d, J 8 Hz), 7,02 (2H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 7,29 (1H, d, J 2 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,66 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

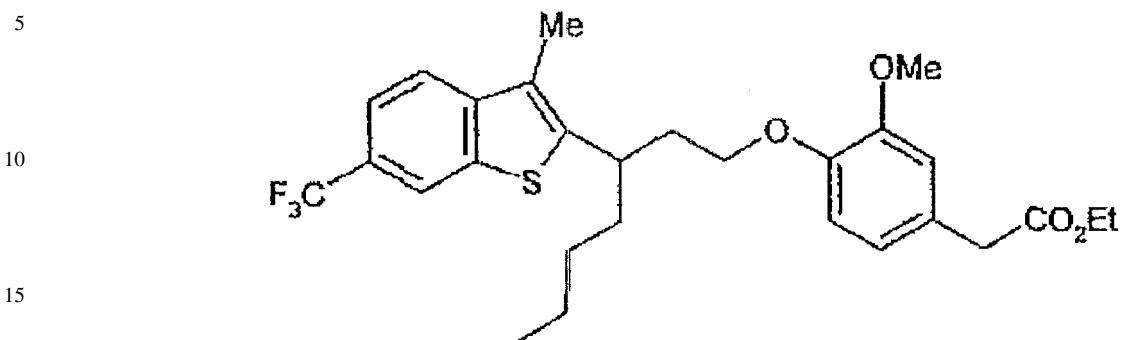
55

60

65

Producto intermedio 91

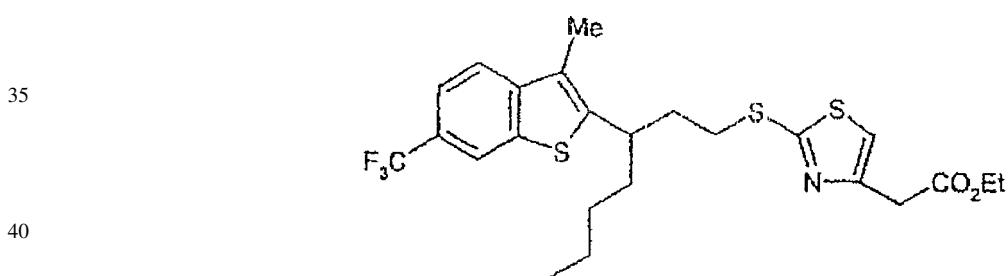
Etil [3-(metiloxi)-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi)fenil]acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de [4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo (112 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (32 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,16-1,34 (4H, m), 1,24 (3H, t, J 7 Hz), 1,68 (1H, m), 1,82 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,35 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,52 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,95 (1H, m), 4,14 (2H, c, J 7 Hz), 6,65 (1H, d, J 8 Hz), 6,71 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 6,80 (1H, d, J 2 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,66 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

Producto intermedio 92

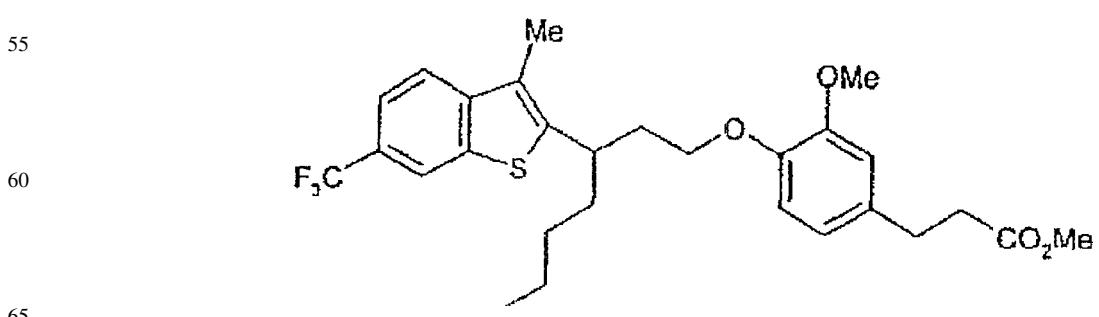
30 Etil [2-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)thio)-1,3-tiazol-4-il]acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de [2-mercaptop-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (101 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (73 mg). CL/EM: m/z 516 [M+H]⁺, T_r 4,44 minutos.

50 Producto intermedio 93

Metil 3-(metiloxi)-4-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi)fenil]propanoato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (60 mg, 0,15 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (150 mg) y una solución de 3-[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]propanoato

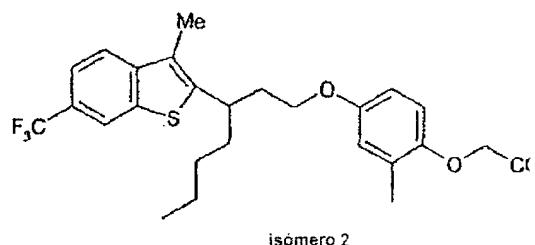
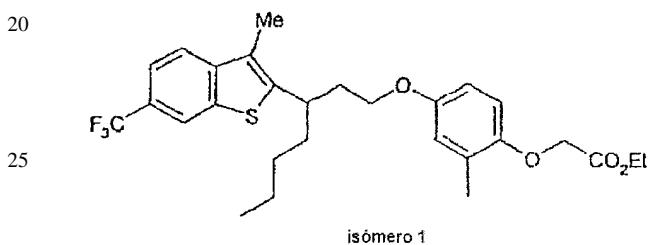
de etilo (105 mg, 0,5 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 3 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (11 mg). Se obtuvo más compuesto del título mediante elución en un cartucho de sílice de EFS 5 g con EtOAc:ciclohexano (1:10). Las muestras se combinaron para dar el compuesto del título en forma de una goma (55 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,69 (1H, m), 1,81 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,34 (1H, m), 2,59 (2H, t, J 7 Hz), 2,87 (2H, t, J 7 Hz), 3,51 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,73 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (1H, m), 6,62 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,80 (1H, d, J 2 Hz), 7,56 (1H, d, J 8 Hz), 7,66 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, s).

10 Productos intermedios 94 y 95

Etil {[2-metil-4-({(3R)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato

15 y

Etil {[2-metil-4-({(3S)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato



30 Una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (130 mg) se eluyó a través de una columna quiralpak de HPLC AD con 2-propanol:heptano (1:19). Los productos que eluyeron a 4,77 y 5,78 minutos se recogieron y se evaluaron para dar gomas del isómero 1 de los compuestos del título (44 mg) y del isómero 2 (45 mg) respectivamente.

35 Isómero 1 CL/EM: m/z 540 [M+NH₄]⁺, T_r 4,52 minutos.

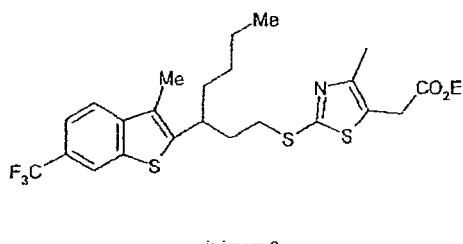
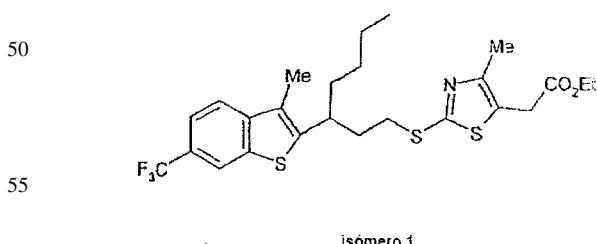
Isómero 2 CL/EM: m/z 540 [M+NH₄]⁺, T_r 4,52 minutos.

40 Productos intermedios 96 y 97

Etil [4-metil-2-({(3R)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato

45 y

Etil [4-metil-2-({(3S)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato



60 Una solución de etil [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato (130 mg) se eluyó a través de una columna quiracel de HPLC OJ con etanol:heptano (1:19). Los productos que eluyeron a 6,82 y 10,23 minutos se recogieron y se evaluaron para dar gomas del isómero 1 de los compuestos del título (30 mg) y del isómero 2 (30 mg) respectivamente.

65 Isómero 1 CL/EM: m/z 530 [M+H]⁺, T_r 4,47 minutos.

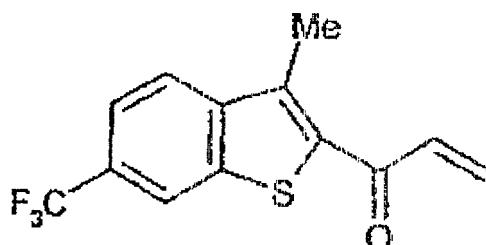
Isómero 2 CL/EM: m/z 530 [M+H]⁺, T_r 4,47 minutos.

Producto intermedio 98

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-ona

5

10



15 Una solución de *N*,3-dimetil-*N*-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (3,33 g, 11 mmol) en THF anhídrico (100 ml) se trató con bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (33 m, 33 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 2 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1M frío (1 l) y se extrajo con éter dietílico (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1M (400 ml), agua (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se eluyó mediante de un cartucho 20 de sílice BiotageTM 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:8) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido crema (2,6 g). CL/EM: m/z 271 [M+H]⁺, T_r 3,72 min.

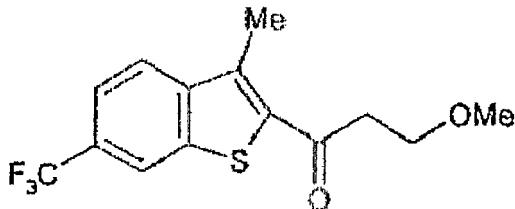
Producto intermedio 99

25

3-(metiloxi)-1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanona

30

35



40 Una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-ona (1,08 g, 4 mmol) en DCM anhídrico (10 ml) y MeOH (0,18 ml, 4,5 mmol) se trató con paladio diclorobisMeCN (100 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 7 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de una lámina de celite y se lavó con DCM, (100 ml). El filtrado y los lavados se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron. El residuo eluyó mediante de un cartucho de sílice BiotageTM 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:6) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (850 mg). CL/EM: m/z 45 303 [M+H]⁺, T_r 3,53 min.

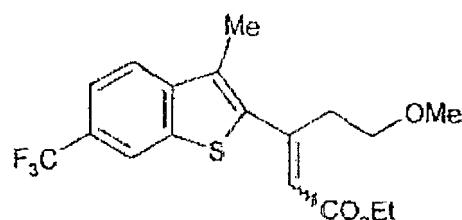
Producto intermedio 100

50

Etil 5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-pentenoato

55

60



65 Una solución de fosfonoacetato de trietilo (1 ml, 1,1 g, 4,75 mmol) en THF anhídrico (15 ml) se agitó en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 190 mg, 4,75 mmol). Tras 10 minutos se añadió una solución de 3-(metiloxi)-1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-propanona (755 mg, 2,5 mmol) en THF anhídrico (15 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de BiotageTM de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:5) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite (590 mg). CL/EM: m/z 373 [M+H]⁺, T_r 3,74 min y 3,95 min.

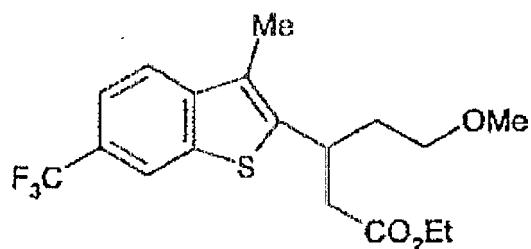
5

Producto intermedio 101

Etil 5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentanoato

10

15



20

25

Una solución de 5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-pentenoato de etilo (560 mg, 1,5 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 150 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de sílice BiotageTM 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:5) y para dar el compuesto del título en forma de un aceite (400 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, J 7 Hz), 1,86 (41, m), 2,11 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,74 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,96 (1H, m), 4,05 (2H, c, J 7 Hz), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, s).

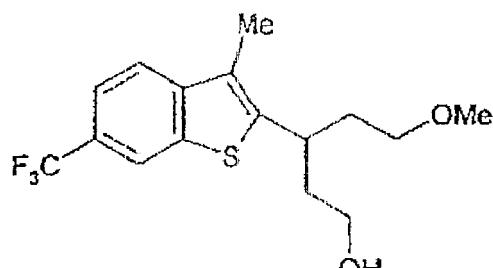
35

Producto intermedio 102

5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-pentanol

40

45



50

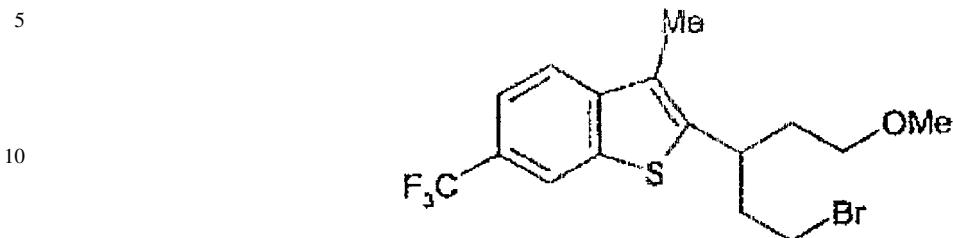
55

Una solución de etil 5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentanoato (400 mg, 1,07 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó a 0°C en nitrógeno y se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a 20°C durante 2 horas. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con ácido clorhídrico 0,5M (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice BiotageTM de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:3, después 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (332 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,28 (1H, m), 1,81-1,96 (2H, m), 2,01-2,15 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,17 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,65 (2H, m), 7,60 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, s).

65

Producto intermedio 103

2-(3-bromo-1-[2-(metiloxi)etil]propil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

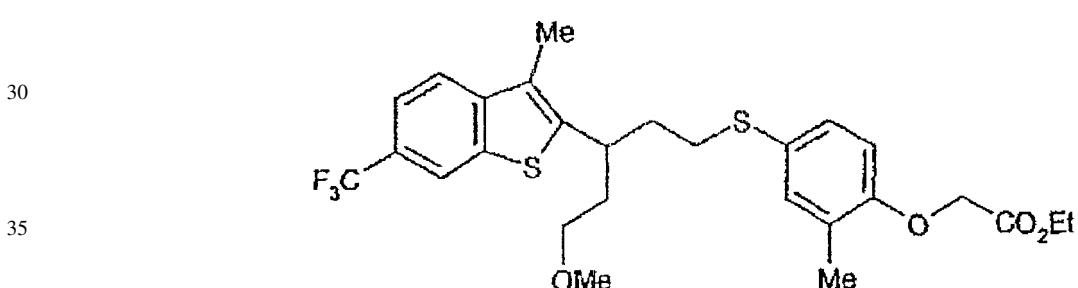


15 Una solución de 5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1pentanol (330 mg, 1,0 mmol) en DCM (12 ml) se trató con trifenilfosfina (420 mg, 1,6 mmol) y tetrabromuro de carbono (520 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 40 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (204 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,85 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,11-3,22 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,30-3,44 (2H, m), 3,72 (1H, m), 7,61 (1H, d, J 8 Hz), 7,75 (1H, d, J 8 Hz), 8,06 (1H, s).

20

Producto intermedio 104

25 Etil {[2-metil-4-(5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil]tio}fenil]oxi}acetato

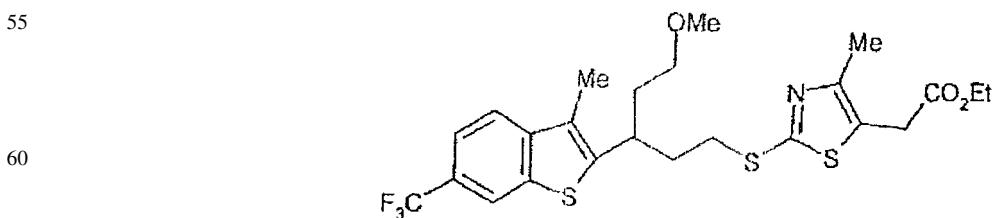


40 Una solución de 2-(3-bromo-1-[2-(metiloxi)etil]propil)-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (80 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (90 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar, tras la evaporación, una mezcla del compuesto del título y el disulfuro del reactivo de partida. Este material se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 12 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) y se evaporó para dar el compuesto del título (75 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J 7 Hz), 1,74-2,09 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,64 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,61 (1H, m), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 7,10 (1H, d, J 8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,60 (1H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, s).

45

Producto intermedio 105

Etil [4-metil-2-(5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acetato



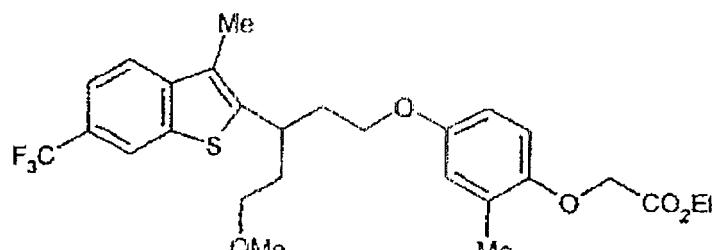
65 Una solución de [1-(2-bromo-etil)-3-metoxi-propil]-3-metil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno (80 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de (2-mercaptop-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (88 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con

EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de una goma (60 mg). CL/EM: m/z 532 [M+H]⁺, T_r 4,15 min.

5 Producto intermedio 106

Etil {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)fenil]oxi}acetato

10



15

20

Una solución de 2-{3-bromo-1-[2-(metiloxi)ethyl]propil}-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (50 mg, 0,125 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (84 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhidro (3 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de una goma (51 mg) RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J 7 Hz), 1,83-2,38 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,18 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,87 (1H m), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,65 (1H, J 3 Hz), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, s).

Producto intermedio 107

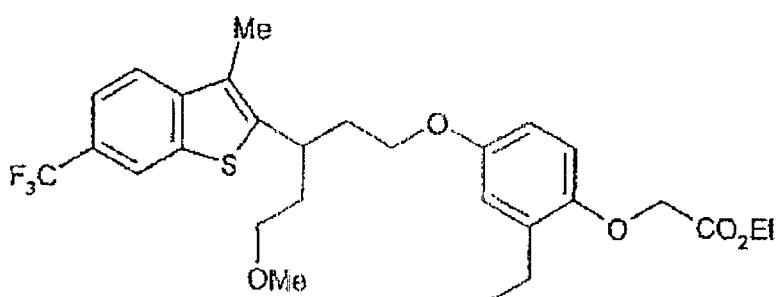
35

Etil {[2-ethyl-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)fenil]oxi}acetato

40

45

50



Una solución de 2-{3-bromo-1-[2-(metiloxi)ethyl]propil}-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (50 mg, 0,125 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(2-ethyl-4-hidroxifenil)oxi]acetato de etilo (90 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhidro (3 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de una goma (45 mg) RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,18 (3H, t, J 7 Hz), 1,28 (3H, t, J 7 Hz), 1,83-2,38 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,64 (2H, c, J 7 Hz), 3,18 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 6,67 (1H, J 3 Hz), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, s).

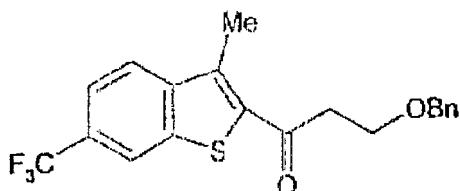
65

Producto intermedio 108

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-1-propanona

5

10



15 Una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-ona (540 mg, 2 mmol) en DCM anhídrico (5 ml) se trató con alcohol bencílico (0,23 ml, 2,2 mmol) y diclorobisMeCN de paladio (50 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La solución orgánica se secó mediante filtración a través de una frita hidrofóbica y se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice Biotage™ 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:8) y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite que cristalizó en forma de un sólido amarillo claro del compuesto del título (555 mg).
20 CL/EM: m/z 379 [M+H]⁺, T_r 3,90 min.

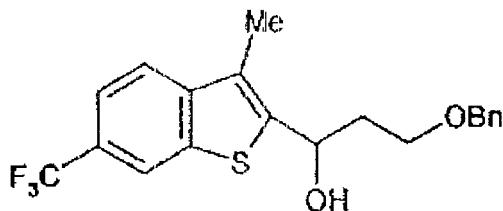
Producto intermedio 109

25

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-1-propanol

30

35



40 Una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-1-propanona (360 mg, 0,95 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó a 20°C en nitrógeno y se trató, gota a gota, con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con ácido clorhídrico 1M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Este se eluyó a través de un cartucho de sílice Biotage™ de 40 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (273 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,09 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,69-3,82 (3H, m), 4,58 (2H, s), 5,45 (1H, m), 7,30-7,41 (5H, m), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,10 (1H, s).

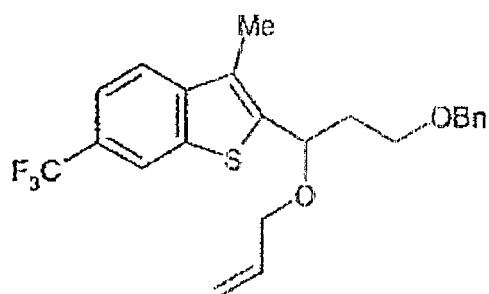
50 Producto intermedio 110

3-metil-2[3-[(fenilmetil)oxi]-1-(2-propen-1-iloxi)propil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

55

60

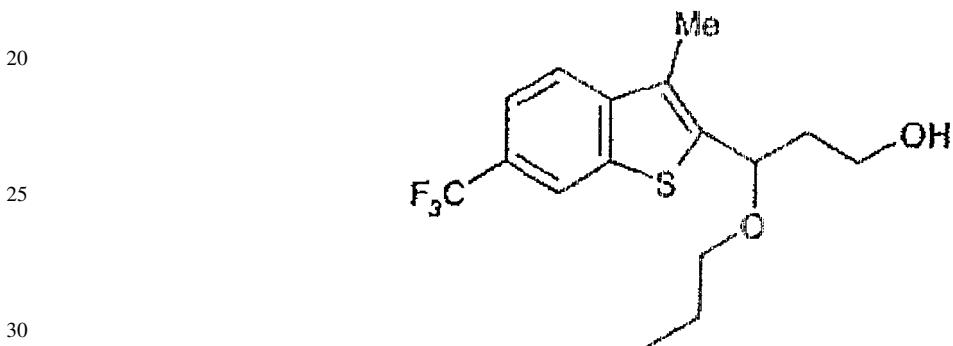
65



Una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-1-propanol (360 mg, 0,95 mmol) en THF anhídrico (15 ml) se trató con dispersión al 60% de hidruro sódico (36 g, 0,9 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió bromuro de alilo (0,117 ml, 162 mg, 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), acidificó con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice Biotage™ de 40 g con EtOAc:ciclohexano (1:6) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (243 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,05 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,69 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,50 (2H, c, J 7 Hz), 5,08 (1H, t, J 6 Hz), 5,19 (1H, d, J 10 Hz), 5,25 (1H, d, J 16 Hz), 5,90 (1H, m), 7,28-7,41 (5H, m), 7,61 (1H, d, J 8 Hz), 7,75 (1H, d, J 8 Hz), 8,09 (1H, s).

Producto intermedio 111

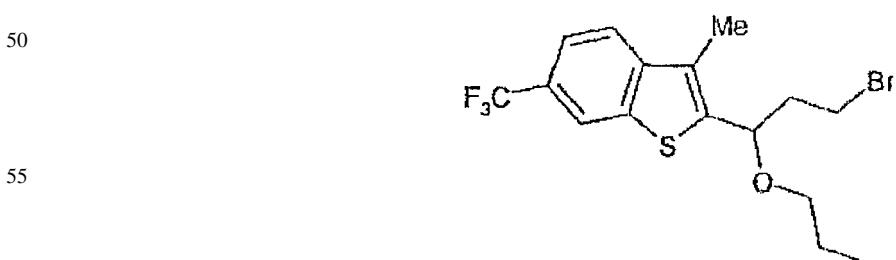
15 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)-1-propanol



35 Una solución de 3-metil-2[3-[(fenilmetil)oxi]-1-(2-propen-1-iloxi)propil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (270 mg, 0,64 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 120 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de sílice Biotage™ de 40 g con EtOAc:ciclohexano (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (185 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J 7 Hz), 1,64 (2H, m), 1,99 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,87 (2H, m), 5,02 (1H, m), 7,61 (1H, d, J 8 Hz), 7,76 (1H, d, J 8 Hz), 8,10 (1H, s).

Producto intermedio 112

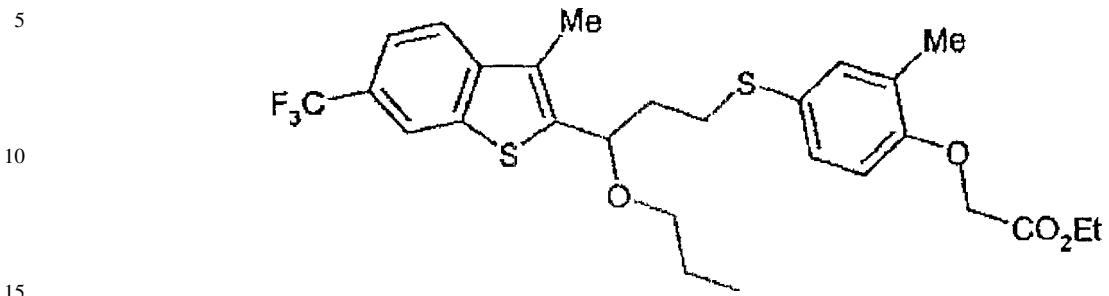
45 2-[3-bromo-1-(propiloxi)propil]3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno



65 Una solución de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)-1-propanol (183 Mg, 0,55 mmol) en DCM (6 ml) se trató con trifenilfosfina (232 mg, 0,88 mmol) y tetrabromuro de carbono (286 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 40 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (132 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J 7 Hz), 1,63 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,68 (1H, m), 5,04 (1H, m), 7,61 (1H, d, J 8 Hz), 7,76 (1H, d, J 8 Hz), 8,10 (1H, s).

Producto intermedio 113

Etil [(2-metil-4-{[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]3-(propiloxi)propil]oxi}fenil)oxi]acetato



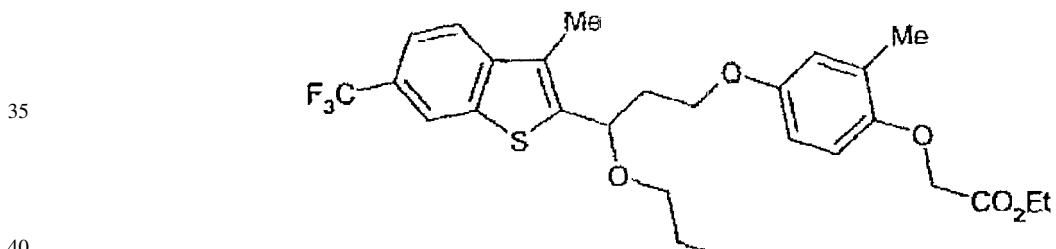
Una solución de 2-[3-bromo-1-(propiloxi)propil]3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (65 mg, 0,16 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (165 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 12 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J 7 Hz), 1,30 (3H, t, J 7 Hz), 1,60 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,92-3,06 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,41 (1H, m), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 4,62 (2H, s), 4,97 (1H, m), 6,62 (1H, d, J 8 Hz), 7,18 (1H, d, J 8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,08 (1H, s)

20

25

Producto intermedio 114

Etil [(2-metil-4-{[3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]3-(propiloxi)propil]oxi}fenil)oxi]acetato



Una solución de 2-[3-bromo-1-(propiloxi)propil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (65 mg, 0,16 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml) se trató con carbonato de cesio (165 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (75 mg, 0,33 mmol) en MeCN anhídrico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 5 días y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 12 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J 7 Hz), 1,31 (3H, t, J 7 Hz), 1,60 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,38 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 4,59 (2H, s), 5,07 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 6,74 (1H, d, J 2 Hz), 7,59 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,09 (1H, s).

45

50

Producto intermedio 115

Metil 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato



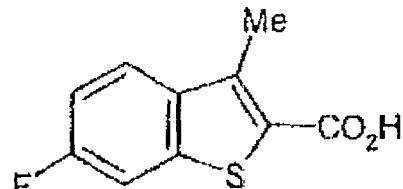
65

A una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 2,0 g, 50 mmol) en THF anhídrico (15 ml) y DMSO anhídrico (40 ml) se añadió tioglicolato de metilo (3,5 g, 33 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos para dejar que remita a efervescencia y, después, se añadió una solución de 2',4'-difluoroacetofenona (4 g, 25 mmol)

en DMSO anhídrico (4 ml). La mezcla, que se calentó, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (2 x 200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo impuro se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:10) y se recolectó la fracción menos polar y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,39 g). CL/EM: m/z 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$, T_r 3,47 min.

10 Producto intermedio 116

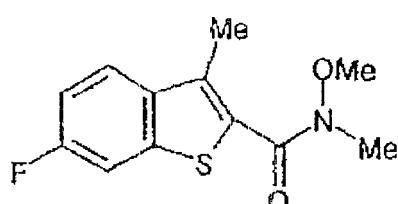
15 *Ácido 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxílico*



20 Una solución de 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (1,73 g, 7,7 mmol) en MeOH (125 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 2M (15 ml, 30 mmol) y se agitó en reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua (200 ml), se acidificó (ácido clorhídrico 2M) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,65 g). CL/EM: m/z 209 $[\text{M}-\text{H}]^-$, T_r 3,45 min.

25 Producto intermedio 117

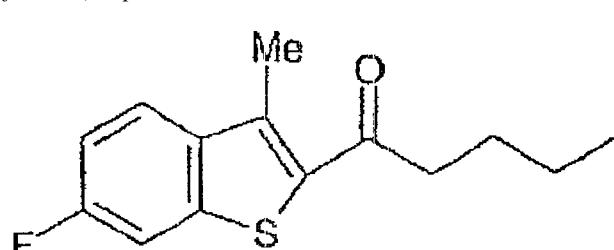
30 *6-fluoro-N,3-dimetil-N-(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxiamida*



35 Una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxílico (1,6 g, 7,6 mmol) en DCM (100 ml) se trató con carbonildiimidazol (1,6 g, 10 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 1,5 horas. En porciones se añadió una solución de N,O-bismetilhidroxilamina, generada a partir de la sal clorhidrato (1,5 g, 15 mmol) repartiéndola entre solución de carbonato sódico acuoso (30 ml) y DCM (2 x 30 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. 40 A continuación, la solución de DCM se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó mediante filtración a través de una frita hidrofóbica y se evaporó. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:9, después 1:4) para dar el compuesto del título, que 45 se aisló en forma de un sólido blanco (600 mg). CL/EM: m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$, T_r 3,09 min.

50 Producto intermedio 118

55 *1-(6-fluoro-3-metil-1-benzotiofen-2-il)-1-pantanona*



60 Una solución de 6-fluoro-N,3-dimetil-N-(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (595 mg, 2,35 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató con cloruro de butilmagnesio al 20% en THF/tolueno (3 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h y, después, a 20°C durante la noche. Despues, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso (75 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

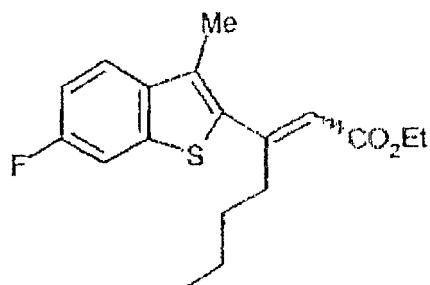
con agua (50 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (420 mg). CL/EM: m/z 251 [M+H]⁺, T_r 3,88 min.

5

Producto intermedio 119

Etil 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-heptenoato

10



25

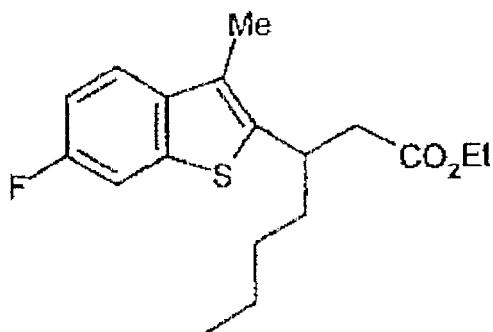
Una solución de fosfonoacetato de trietilo (645 mg, 2,8 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se agitó a 0°C en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 112 mg, 2,8 mmol). Tras 10 minutos se añadió una solución de 1-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-pantanona (420 mg, 1,7 mmol) en THF anhídrico (5 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 5 días. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (75 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (525 mg). CL/EM: m/z 321 [M+H]⁺, T_r 4,01 min. y 4,20 min.

35

Producto intermedio 120

Etil 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-heptanoato

40



55

Una solución de etil 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-heptenoato (210 mg, 0,66 mmol) en EtOAc (12 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite (182 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,14 (3H, t, J 7 Hz), 1,12-1,38 (4H, m), 1,57-1,79 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,65 (2H, dc, J 7 Hz, 15 Hz), 3,64 (1 H, m), 4,05 (2H, c, J 7 Hz), 7,09 (1 H, dt J 2 Hz, 8 Hz), 7,44 (1 H, dd, J 2 Hz, 8 Hz), 7,54 (1 H, dd, J 8 Hz, 5 Hz).

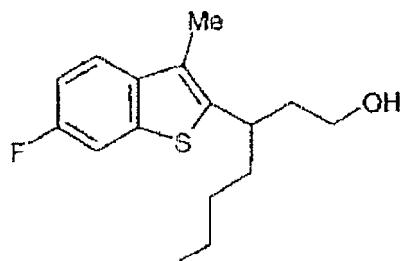
65

Producto intermedio 121

3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-heptanol

5

10



15

20

25

Una solución de etil 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-2-heptanoato (180 mg, 0,56 mmol) en THF anhidro (4 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató, gota a gota, hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (1 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 2 horas. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con EtOAc (25 ml) y ácido clorhídrico 1M (25 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (121 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,37 (5H, m), 1,58-1,88 (3H, m), 2,01 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,63 (1H, m), 7,09 (1H, dt J 2 Hz, 8 Hz), 7,45 (1H, dd, J 2 Hz, 8 Hz), 7,54 (1H, dd, J 8 Hz, 5 Hz).

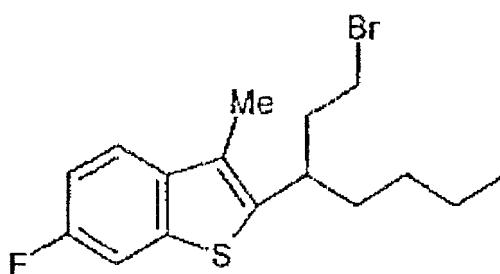
30

Producto intermedio 122

2-[1-(2-bromoethyl)pentyl]6-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno

35

40



45

50

55

Una solución de 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-heptanol (60 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se trató con trifenilfosfina (100 mg, 0,37 mmol) y tetrabromuro de carbono (120 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en un poco de DCM y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 5 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (62 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,16-1,36 (3H, m), 1,59-1,77 (2H, m), 2,09-2,29 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,18 (1H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,63 (1H, m), 7,10 (1H, dt J 2 Hz, 8 Hz), 7,45 (1H, dd, J 2 Hz, 8 Hz), 7,55 (1H, dd, J 8 Hz, 5 Hz).

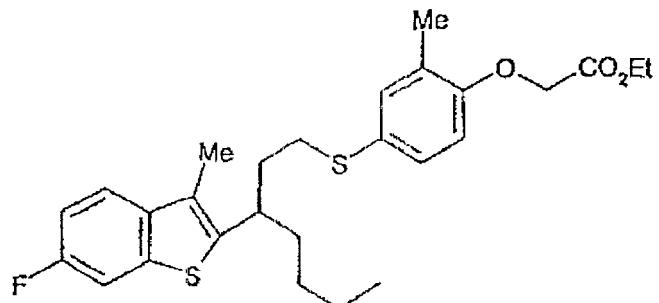
60

65

Producto intermedio 123

Etil [(4-{{[3-6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]heptil]tio}-2-metilfenil)oxi]acetato

5



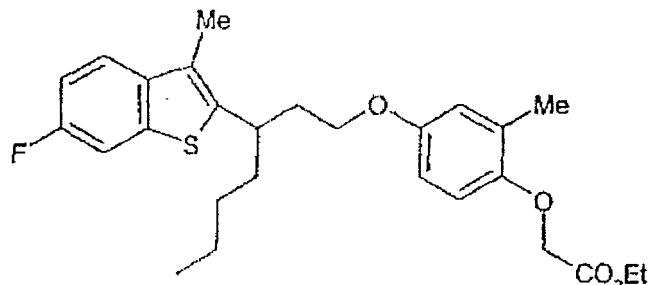
20 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-6-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno (61 mg, 0,18 mmol) en MeCN anhídrico (2 ml) se trató con carbonato de cesio (100 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (50 mg, 0,22 mmol) en MeCN anhídrico (2 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas y después diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite (56 mg).
 25 CL/EM: m/z489 [M+H]⁺, T_r 4,50 min.

Producto intermedio 124

30

Etil [(4-{{[3-6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]heptil}oxi}-2-metilfenil)oxi]acetato

35



Una solución de 3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1-heptanol (56 mg, 0,2 mmol) en THF anhídrico (5 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con [(4-hidroxí-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (50 mg, 0,24 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (110 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió tri-n-butilfosfina (81 mg, 0,4 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 20 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (60 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,19-1,40 (4H, m), 1,28 (3H, t, J 7 Hz) 1,59-1,81 (2H, m), 1,92 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,42 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,86 (1 H, m), 4,24 (2H, c, J 7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,53 (2 H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,60 (1 H, d, J 8 Hz), 6,65 (1 H, J 3 Hz), 7,08 (1 H, dt J 2 Hz, 8 Hz), 7,45 (1 H, dd, J 2 Hz, 8 Hz), 7,50 (1 H, dd, J 8 Hz, 5 Hz).

60

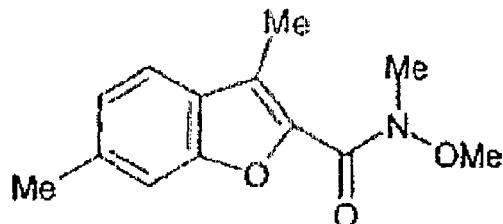
65

Producto intermedio 125

N,3,6-trimetil-*N*-(metiloxi)-1-benzofuran-2-carboxiamida

5

10



15

Una suspensión de ácido 3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico (2,1 g, 11 mmol) en DCM (201 ml) se trató con carbonildiimidazol (2,50 g, 15,2 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 1,5 horas. En porciones se añadió una solución de N,O-dimetilhidroxilamina, generada a partir de la sal clorhidrato (3,2 g, 33 mmol) repartiéndola entre 20 solución de carbonato sódico acuoso y DCM, y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. A continuación la solución de DCM se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó mediante filtración a través de una frita hidrofóbica y se evaporó. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:10) para dar el compuesto del título, que se aisló en forma de un sólido blanco 2,01 g. CL/EM: m/z 234 [M+H]⁺, T_r 3,12 min.

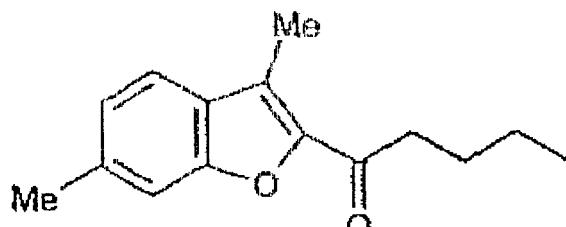
25

Producto intermedio 126

I-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-1-pentanona

30

35



40

Una solución de *N*,3,6-trimetil-*N*-(metiloxi)-1-benzofuran-2-carboxiamida (2,00 g, 8,6 mmol) en THF anhídrico (50 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató con cloruro de butilmagnesio 2M en THF (10 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h y, después, a 20°C durante la noche. Despues, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso (50 ml), se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con DCM (2 X 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,90 g). CL/EM: m/z 231 [M+H]⁺, T_r 3,93 min.

50

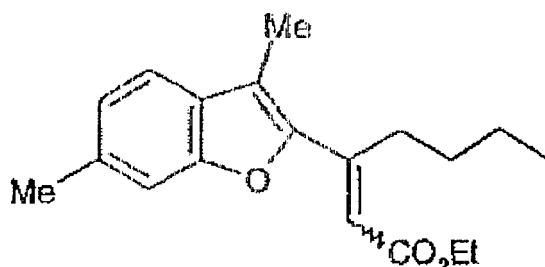
Producto intermedio 127

Etil 3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-2-heptenoato

55

60

65

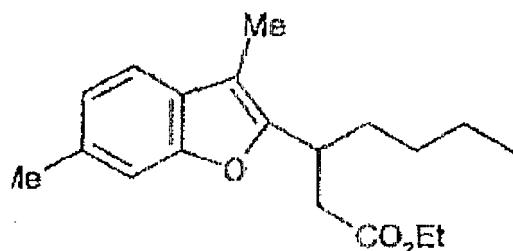


Una solución de fosfonoacetato de trietilo (3,17 g, 13,8 mmol) en THF anhídrico (50 ml) se agitó a 20°C en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 550 mg, 13,8 mmol). Tras 10 minutos se añadió una solución de 1-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-1-pantanona (1,90 g, 8,3 mmol) en THF anhídrico (25 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 7 días. La mezcla se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (300 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite (2,35 mg). CL/EM: m/z 301 [M+H]⁺, T_r 4,09 min.

10 Producto intermedio 128

Etil 3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-heptanoato

15

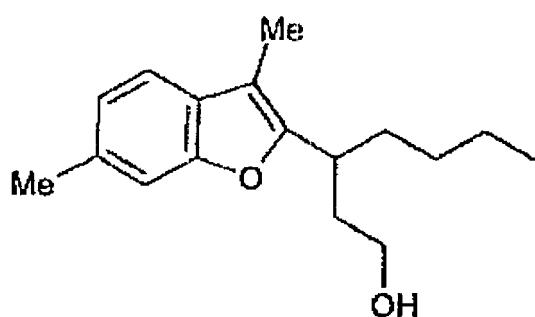


30 Una solución de etil 3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-2-heptenoato (2,35 g, 7,8 mmol) en EtOAc (150 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 750 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,35 g). CL/EM: m/z 303 [M+H]⁺, T_r 4,12 min.

35 Producto intermedio 129

3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-1-heptanol

40



55 Una solución de etil 3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-heptanoato (2,35 g, 7,78 mmol) en THF anhídrico (60 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató, gota a gota, con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (16 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 2 horas. Despues se añadió más hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante otra hora más. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente 60 para destruir el exceso de reactivo y, después, se diluyó con EtOAc (200 ml) y ácido clorhídrico 1M (500 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que solidificó en reposo (1,95 g). CL/EM: m/z 261 [M+H]⁺, T_r 3,77 min.

65

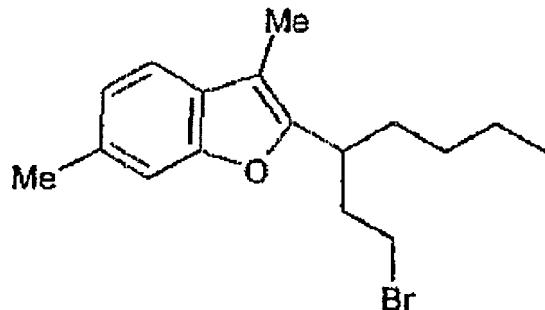
Producto intermedio 130

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3,6-dimetil-1-benzofurano

5

10

15



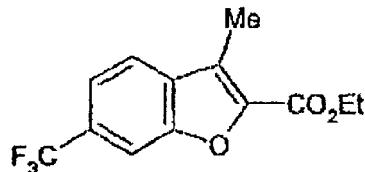
Una solución de etil 3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)-1-heptanol (1,95 g, 7,5 mmol) en DCM (90 ml) se trató con trifenilfosfina (3 g, 11,4 mmol) y tetrabromuro de carbono (3,75 g, 11,4 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 90 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (280 mg) que solidificó en reposo (1,65 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,38 (4H, m), 1,64 (1H, m), 1,80 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,36 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,08-3,18 (2H, m), 3,39 (1H, m), 7,06 (1H, d, J 8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,33 (1H, d, J 8 Hz).

Producto intermedio 131

Etil 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxilato

35

40



45

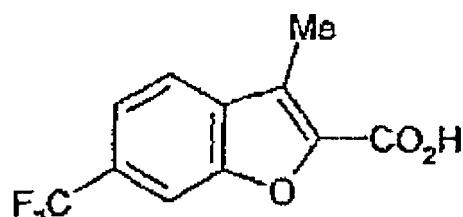
Una solución de 1-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]etanona (2,32 g, 11,4 mmol) en DMF anhidro (35 ml) se trató con carbonato potásico (3,93 g, 28,5 mmol), bromoacetato de etilo (1,45 ml, 12,1 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó (ácido clorhídrico 2M, 18 ml) y se filtró el precipitado blanco gelatinoso. El sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título (1,28 g). CL/EM: m/z 273 [M+H]⁺, T_r 3,63 min.

Producto intermedio 132

Ácido 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxílico

55

60



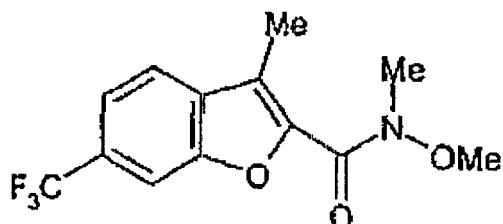
Una solución de etil 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxilato (1,66 g, 6,1 mmol) en MeOH (80 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 2M (12,9 ml) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó (ácido clorhídrico 2M, 18 ml) y se filtró el precipitado blanco gelatinoso. El sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título (1,28 g). CL/EM: m/z 243 [M-H]⁻, T_r 3,72 min.

Producto intermedio 133

N,3-dimetil-N-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxiamida

5

10



15

Una suspensión de ácido 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxílico (1,28 g, 5,2 mmol) en DCM (100 ml) se trató con carbonildiimidazol (1,25 g, 7,6 mmol) y se agitó a 20°C en nitrógeno durante 1,5 horas. En porciones se añadió una solución de N,O-bismetilhidroxilamina, generada a partir de la sal clorhidrato (1,6 g, 17 mmol) repara-
20 tiéndola entre solución de carbonato sódico acuoso y DCM y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. A continuación la solución de DCM se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó mediante filtración a través de una frita hidrofóbica y se evaporó. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice mediante EFS 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:10) para dar el compuesto del título, que se aisló en forma de un sólido blanco (0,93 g). CL/EM: m/z 288 [M+H]⁺, T_r 3,30 min.

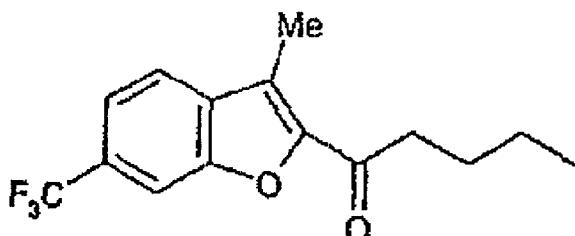
25

Producto intermedio 134

1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]-1-pantanona

30

35



40

Una solución de *N,3-dimetil-N-(metiloxi)-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-carboxiamida* (0,92 g, 3,2 mmol) en THF anhídrico (25 ml) se agitó en nitrógeno a -70°C y se trató con cloruro de butilmagnesio 2M en THF (4 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h y, después, a 20°C durante la noche. Despues, la mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso (50 ml), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 50 g con EtOAc:ciclohexano (1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,81 g). CL/EM: m/z 285 [M+H]⁺, T_r 4,00 min.

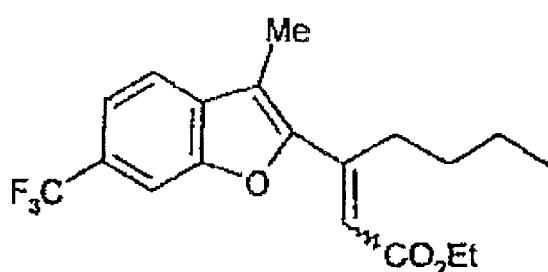
50

Producto intermedio 135

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]-2-heptenoato

55

60



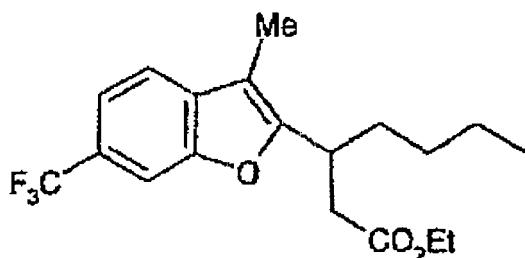
65

Una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,1 g, 4,75 mmol) en THF anhídrico (15 ml) se agitó a 20°C en nitrógeno y se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 190 mg, 4,75 mmol). Tras 10 minutos se añadió una solución de 1-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]-1-pentanona (0,81 g, 8,3 mmol) en THF anhídrico (10 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (150 ml), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice de BiotageTM de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:19) para dar una mezcla de isómeros del compuesto del título en forma de un aceite (0,98 g). CL/EM: m/z 355 [M+H]⁺, T_r 4,17 min, 4,36 min.

10 Producto intermedio 136

Etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptanoato

15

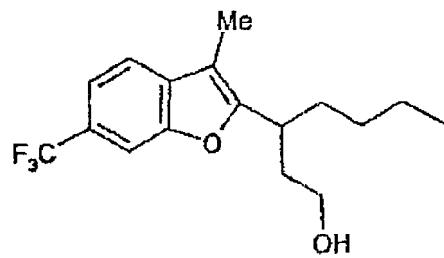


Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-benzofuran-2-il]-2-heptenoato (0,98 g, 2,8 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 10% (humedecido, 250 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de celite, lavando exhaustivamente con EtOAc. El filtrado y los lavados se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,96 g). CL/EM: m/z 357 [M+H]⁺, T_r 4,05 min

35 Producto intermedio 137

3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-ill-1-heptanol

40

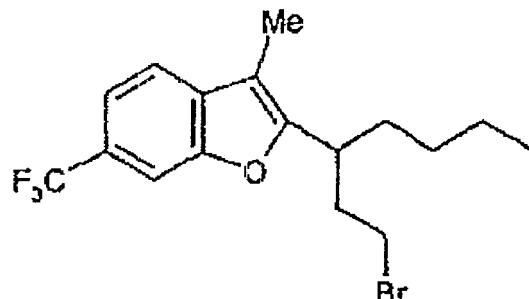


Una solución de etil 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptanoato (0,96 g, 2,7 mmol) en THF anhídrico (20 ml) se agitó en nitrógeno a 0°C y se trató, gota a gota, con hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (5,3 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 2 horas. Despues se añadió más hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno (2,6 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora más. Cuidadosamente se añadió a la mezcla agua suficiente para destruir el exceso de reactivo y, despues, se diluyó con EtOAc (75 ml) y ácido clorhídrico 1M (150 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite. Esto se eluyó a través de un cartucho de sílice de BiotageTM de 90 g con EtOAc:ciclohexano (1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,75 mg). CL/EM: m/z 315 [M+H]⁺, T_r 3,97 min.

Producto intermedio 138

2-[1-(2-bromoetil)pentil]3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofurano

5



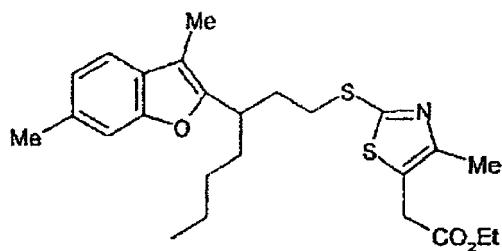
Una solución de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]-1-heptanol (0,75 g, 2,4 mmol) en DCM (30 ml) se trató con trifenilfosfina (1 g, 3,8 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,25 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se eluyó través de un cartucho de sílice de Biotage™ de 40 g con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,85 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,37 (4H, m), 1,68 (1 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,91-2,07 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,45 (1 H, m), 3,61 (1 H, m), 7,50 (2H, c J 8 Hz), 7,67 (1 H, s).

25

Producto intermedio 139

30 *Etil (2-[(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato*

50



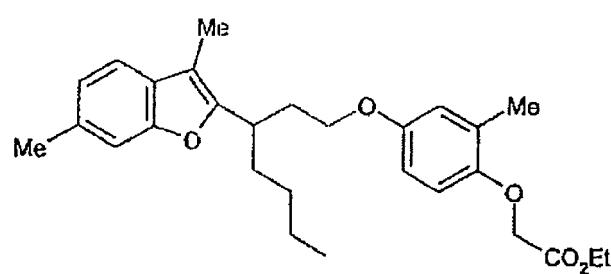
Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3,6-dimetil-1-benzofurano (65 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de (2-mercaptop-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (88 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhídrico (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (57 mg). CL/EM: m/z 460 [M+H]⁺, T_r 4,45 min.

50

Producto intermedio 140

Etil [(4-{{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acetato

55



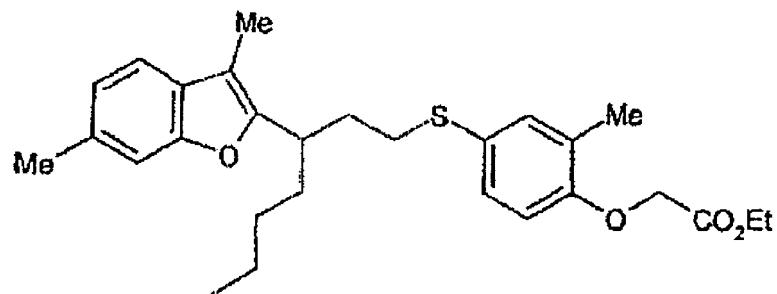
ES 2 317 192 T3

Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3,6-dimetil-1-benzofurano (65 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (85 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (54 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,13-1,35 (7H, m), 1,68 (1 H, m), 1,82 (1 H, m), 2,06 (3H, s), 2,12 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,17 (1 H, m), 3,61 (1 H, m), 3,82 (1 H, m), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,56 (2H, s), 6,54 (1 H, m), 6,61 (1 H, m), 6,65 (1 H, m), 7,03 (1 H, m), 7,21 (1 H, s), 7,29 (1 H, m).

10 Producto intermedio 141

Etil [(4-[[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio)-2-metilfenil)oxi]acetato

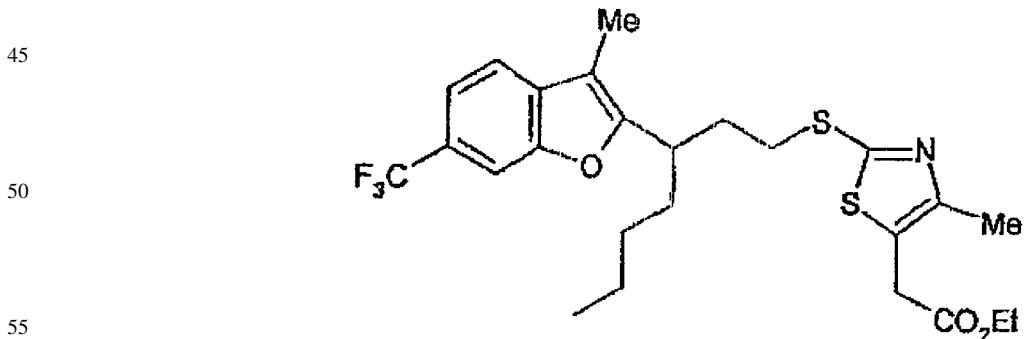
15



30 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3,6-dimetil-1-benzofurano (65 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (90 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (83 mg). CL/EM: m/z 469 [M+H]⁺, T_r 4,61 min.

35 Producto intermedio 142

40 *Etil [4-metil-2-((3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil)thio)-1,3-tiazol-5-il]acetato*

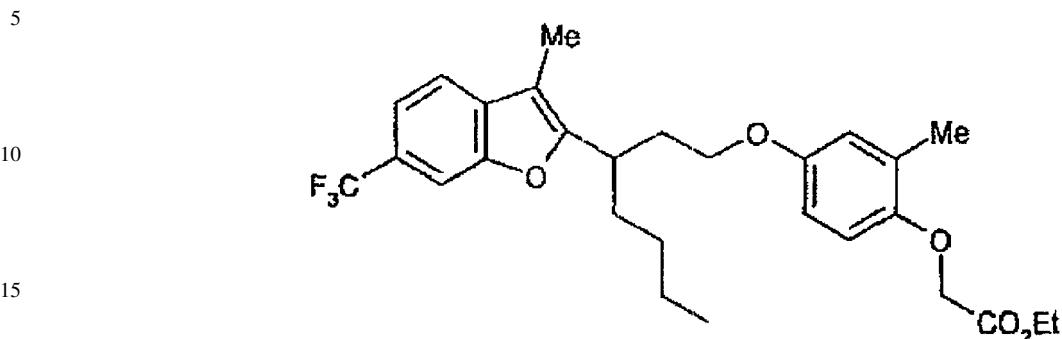


60 Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofurano (75 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de (2-mercaptop-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (88 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (67 mg). CL/EM: m/z 514 [M+H]⁺, T_r 4,49 min.

65

Producto intermedio 143

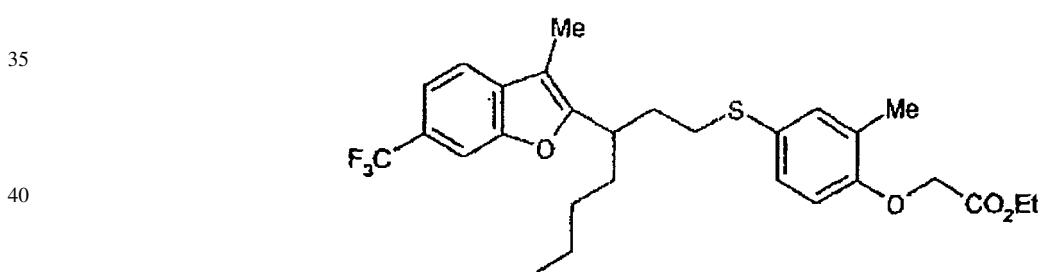
Etil {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofurano (75 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-hidroxi-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (85 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhídrico (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante 4 días y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de una goma (64 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,37 (7H, m), 1,71 (1H, m), 1,84 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,15 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,25 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,25 (2H, c, J 7 Hz), 4,56 (2H, s), 6,53 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,63 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,67 (1H, s).

Producto intermedio 144

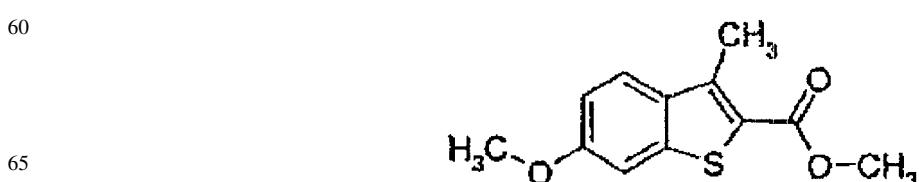
Etil {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acetato



Una solución de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofurano (75 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhídrico (3 ml) se trató con carbonato de cesio (200 mg) y una solución de [(4-mercaptop-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (90 mg, 0,4 mmol) en MeCN anhídrico (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C en nitrógeno durante la noche y después se evaporó hasta sequedad y se eluyó a través de un cartucho de sílice de EFS de 10 g con EtOAc:ciclohexano (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (76 mg). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,83 (3H, t, J 7 Hz), 1,06-1,34 (7H, m), 1,62 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,58 (1H, m), 2,75 (1H, m), 3,12 (1H, m), 4,27 (2H, c, J 7 Hz), 4,61 (2H, s), 6,60 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, d, J 8 Hz, 2 Hz), 7,13 (1H, d, J 2 Hz), 7,50 (2H, c, J 8 Hz), 7,65 (1H, s).

Producto intermedio 145

Metil 3-metil-(6-metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato

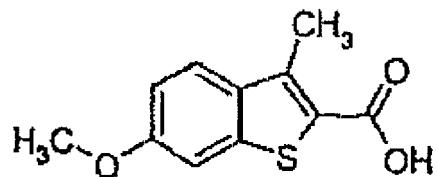


5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (3,87 g, 96,6 mmol) en THF seco (20 ml) y DMSO seco (80 ml) se añadió tioglicolato de metilo (5,32 ml, 59,5 mmol). La suspensión se agitó en nitrógeno durante 10 minutos, después, gota a gota, se añadió una solución de 2'-fluoro-4'-metoxiacetofenona en DMSO seco (20 ml) en 3-4 minutos. La solución se volvió naranja y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y, después, a 50°C durante 18 horas. La solución se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y, después, con salmuera (200 ml). La fase orgánica se separó, se concentró en el evaporador rotatorio y se co-evaporó con cloroformo, para dar el compuesto del título (8,26 g) en forma de un sólido marrón. CL/EM: m/z 237 [M+H]⁺, T_r 3,58 min.

10 10 Producto intermedio 146

Ácido 3-metil-(6-metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico

15



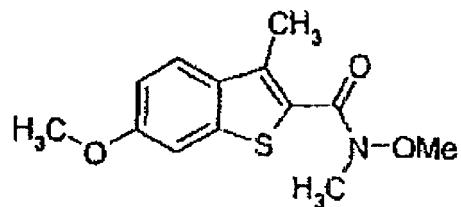
25

30 Una solución de metil 3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato en MeOH (500 ml) se trató con hidróxido sódico 2M (60 ml) y se agitó a 60°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se suspendió en agua (600 ml) y el pH se ajustó a 1 añadiendo HCl 2M. se formó un precipitado. Este se aisló mediante filtración, se lavó con HCl 2M y se secó a presión reducida a 50°C durante 3 días. Después de triturar con DCM se obtuvo el compuesto del título puro en forma de un sólido marrón claro (4,47 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,5-12,9 (1 H), 7,82 (1H, d, J 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J 8,9, 2,3 Hz), 3,84 (3H, s), 2,66 (3H, s).

35 35 Producto intermedio 147

N,3-dimetil-N,6-bis(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxiamida

40



50

55 Una suspensión de ácido 3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico en DCM seco (820 ml) se trató con carbonildiimidazol (6,89 g, 42,5 mmol) y se agitó en nitrógeno, a temperatura ambiente durante 3 horas. Mientras tanto, se disolvió N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (12,4 g, 0,127 mmol) en DCM (150 ml) y después se lavó con una solución saturada de carbonato sódico (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se añadió a la solución del ácido. La reacción se dejó en agitación con nitrógeno a temperatura ambiente durante 7 días. A continuación, la solución se lavó con HCl 2M (2x200 ml), bicarbonato sódico saturado (2 x 200 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio hasta un sólido marrón (9,11 g). Este se purificó mediante Si-EFS (cartucho de 50 g), eluyendo con DCM (3 volúmenes), DCM/éter 9/1 (2), DCM/éter 8/2 (2), DCM/éter 1/1 (2) y MeOH (3). Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (7,60 g) en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z 266 [M+H]⁺, T_r 3,04 min.

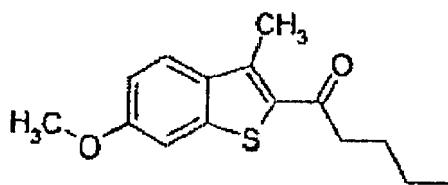
65

Producto intermedio 148

Etil 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona

5

10



15

A una solución de *N,N*-dimetil-*N,N*-bis(metiloxi)-1-benzotiofen-2-carboxiamida (7,58 g, 28,6 mmol) en THF seco (160 ml) en nitrógeno a -70°C, gota a gota se añadió cloruro de butilmagnesio 2M en THF (33,3 ml, 66,6 mmol). La solución se agitó a -70°C durante 1 h y, después, durante 18 horas a temperatura ambiente. El exceso de reactivo de Grignard se inactivó mediante la adición de cloruro amónico saturado (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (7,20 g) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 7,74 (1 H, d, J 9,0 Hz), 7,26 (1 H, d, J 2,5 Hz), 7,05 (1 H, dd, J 9,0, 2,5 Hz), 3,90 (3H, s), 2,90 (2H, t, J 7,2 Hz), 2,73 (3H, s), 1,80-1,70 (2H, m), 1,49-1,37 (2H, m), 0,96 (3H, t, J 7,4 Hz).

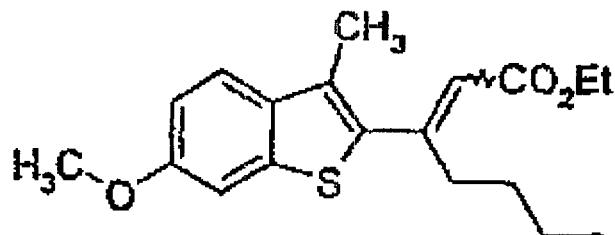
20

Producto intermedio 149

Etil 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato

30

35



40

45

50

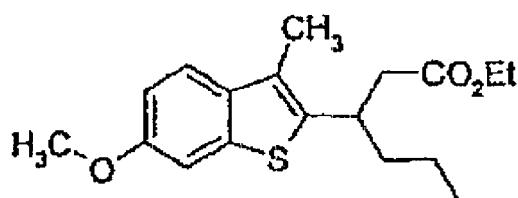
A una solución de trietilfosfonoacetato (7,20 ml, 36,3 mmol) en nitrógeno y a 0°C, se añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,45 g, 36,3 mmol). La suspensión se agitó durante 15 minutos, después, gota a gota, se añadió una solución de 1-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-1-pantanona (7,16 g, 27,3 mmol) en THF seco (75 ml). La solución se agitó a -durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y solución saturada de carbonato sódico (50 ml) y después la mezcla se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio para dar el producto bruto (9,46 g). Este se purificó mediante Si-EFS (cartucho de 50 g), eluyendo con DCM/ciclohexano 1/4 (2 volúmenes), DCM/ciclohexano 1/1 (2), DCM (2), éter (2) y MeOH (1). Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (3,56 g) en forma de un sólido blanco, que se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros geométricos (y también algunos isómeros de 3-heptenoato). CL/EM: m/z 333 [M+H]⁺, T_r 3,87, 3,91, 3,96, 4,20 min.

Producto intermedio 150

Etil 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptanoato

60

65



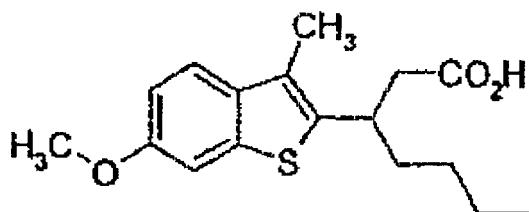
5 A una solución de etil 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-2-heptenoato (3,54 g, 10,6 mmol) en etanol (200 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (3 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, después se filtró a través de una lámina de celite y el filtro se lavó con etanol (3 x 100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó usando dos columnas de BiotageTM de sílice de 90 g en un sistema Quad 3; cada columna se eluyó con DCM/ciclohexano 1/1. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (1,70 g), se contaminaron con ~25% de alqueno de partida. CL/EM: m/z 335 [M+H]⁺ T_r 3,97 min.

10 Producto intermedio 151

Ácido 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptanoico

15

20



25 A una solución de 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptanoato (1,69 g, 5,05 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, hidróxido potásico (5,67 g, 101 mmol) en agua (20 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, después se evaporaron los disolventes y se sustituyeron con agua (20 ml) y MeOH (40 ml). La reacción se agitó durante otras 18 horas. El pH se ajustó a 2 añadiendo ácido clorhídrico 2M, la mezcla resultante se extrajo con éter (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título (1,56 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco contaminado con ~25% del correspondiente ácido alquenilcarboxílico formado a partir del material de partida sin reaccionar de la etapa sintética previa. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 7,49 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,26 (1 H, d, J 2,3 Hz), 6,98 (1 H, dd, J 8,8, 2,3 Hz), 3,86 (3H, s), 3,66-3,55 (1 H, m), 2,73-2,62 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,81-1,69 (1H, m), 1,69-1,56 (1H, m), 1,38-1,15 (4H, m), 0,84 (3H, t, J 7,0 Hz).

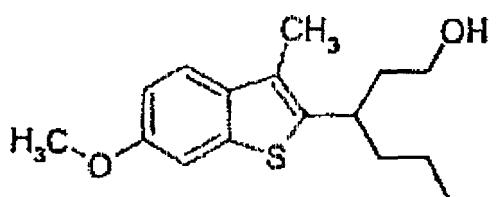
35

Producto intermedio 152

3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol

40

45



50

55 A una solución de ácido 3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptanoico (4,48 g, 14,6 mmol) en THF seco (45 ml) a 0°C en nitrógeno, gota a gota se añadió borano 1M en THF (30,7 ml, 30,7 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 horas, después se añadió ácido clorhídrico 2M (30 ml) y, después, tras otros 5 minutos en agitación, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto en forma de un aceite amarillo. Este se purificó mediante Si-EFS (cartucho de 50 g), eluyendo con DCM/ciclohexano 1/1 (2 volúmenes), DCM (2), éter (2), EtOAc (2) y MeOH (2). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y concentraron para dar 1,77 g de material. Se aislaron otros 2,34 g de material en una forma no tan pura. Estos se purificaron de nuevo mediante Si-EFS (cartucho de 50 g), eluyendo con DCM (2 volúmenes), DCM/éter 9/1 (2), DCM/éter 8/2 (2), DCM/éter 1/1 (2), éter (2). Los dos lotes combinados de material purificado dieron 3,87 g del compuesto del título puro. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 7,49 (1 H, d, J 8,8 Hz), 7,27 (1 H, d, J 2,5 Hz), 6,98 (1 H, dd, J 8,8, 2,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,66-3,57 (1 H, m), 3,55-3,45 (1 H, m), 3,32-3,22 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,05-1,93 (1 H, m), 1,88-1,55 (3H, m), 1,36-1,15 (4H, m), 0,84 (3H, t, J 7,0 Hz).

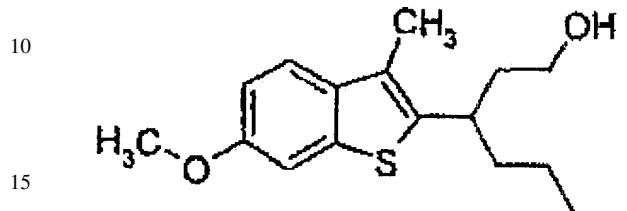
65

Productos intermedios 153 y 154

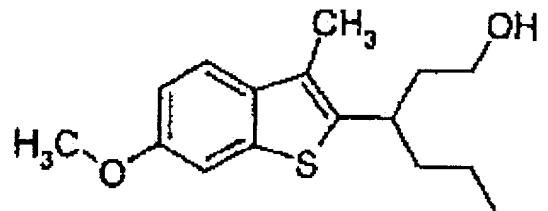
(3R)-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol

5 y

(3S)-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptanol



Isómero 1



Isómero 1

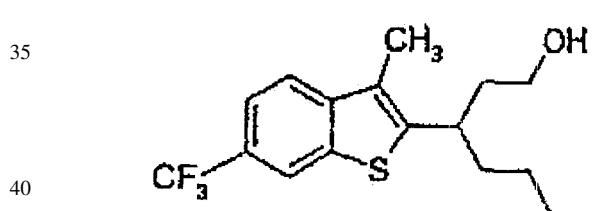
20 La resolución de 3-(6-metoxi-3-metil-1-benzotien-2-il)heptan-1-ol (2,95 g) se realizó mediante HPLC quiral. Columna: 2" x 20 cm Chiralpak AD (autoembalada) eluyendo con EtOH 2%/heptano ($f = 60$ ml/min, detección: UV 230 nm), para dar dos fracciones T_r (minutos)= 14,19 (isómero 1), 18,41 (isómero 2).

25 Productos intermedios 155 y 156

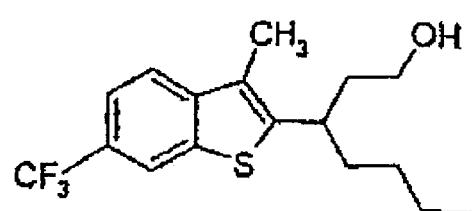
(3R)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1-heptanol

30 y

(3S)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]reptan-1-ol



Isómero 1



Isómero 2

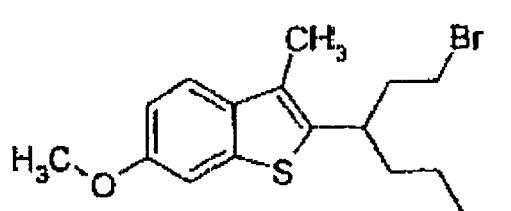
45 La resolución de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptan-1-ol (4,33 g) se realizó mediante HPLC quiral. Columna: 2" x 20 cm Chiralpak AS (autoembalada) eluyendo con EtOH 3%/heptano ($f = 75$ ml/min, detección: UV 230 nm), para dar dos fracciones T_r (minutos)= 7,00 (isómero 1), 11,5 (isómero 2).

50 Producto intermedio 157

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (Isómero 1)

55

60



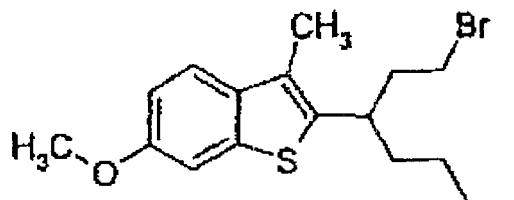
65 Una solución de 3-(6-metoxi-3-metil-1-benzotien-2-il)reptan-1-ol (isómero 1) (100 mg, 0,342 mmol) en DCM seco (4 ml) se trató con trifenilfosfina (135 mg, 0,513 mmol) y tetrabromuro de carbono (170 mg, 0,513 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante Si-EFS (cartucho de 2 g), eluyendo con DCM/ciclohexano 1/1 (3 volúmenes), DCM (2) y MeOH (1). Las

fracciones que contenían el producto puro se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (121 mg) en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z 355, 357 [M+H]⁺, T_r 4,31 min.

5 Producto intermedio 158

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (Isómero 2)

10



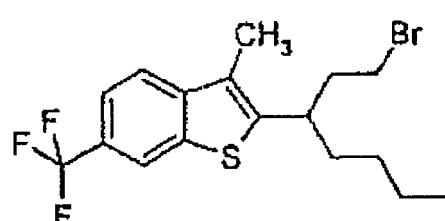
20

Este compuesto se preparó a partir de 3-(6-metoxi-3-metil-1-benzotien-2-il)heptan-1-ol (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 157. CL/EM: m/z 355, 357 [M+H]⁺, T_r 4,31 min.

25 Producto intermedio 159

2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (Isómero 1)

30



40

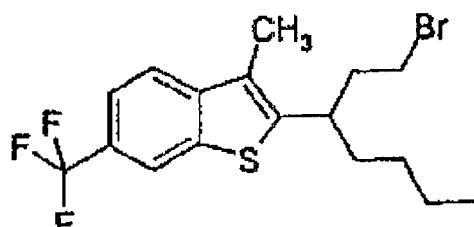
Este compuesto se preparó a partir de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]1-heptanol (isómero 1) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 157. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 8,05 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,3, 1,0 Hz), 3,53-3,36 (2H, m), 3,23-3,11 (1 H, m), 2,43 (3H, s), 2,33-2,11 (2H, m), 1,84-1,58 (2H, m), 1,39-1,11 (4H, m), 0,85 (3H, t, J 7,2 Hz).

45

Producto intermedio 160

50 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (Isómero 2)

55

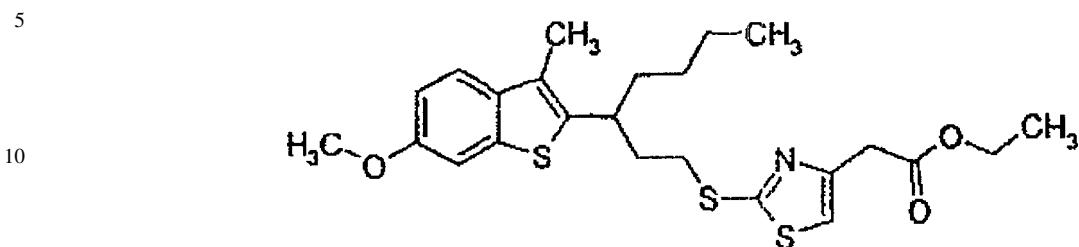


60

Este compuesto se preparó a partir de 3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]1-heptanol (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 157. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 8,05 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,60 (1 H, dd, J 8,3, 1,0 Hz), 3,53-3,36 (2H, m), 3,23-3,11 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,33-2,11 (2H, m), 1,84-1,58 (2H, m), 1,39-1,11 (4H, m), 0,85 (3H, t, J 7,2 Hz).

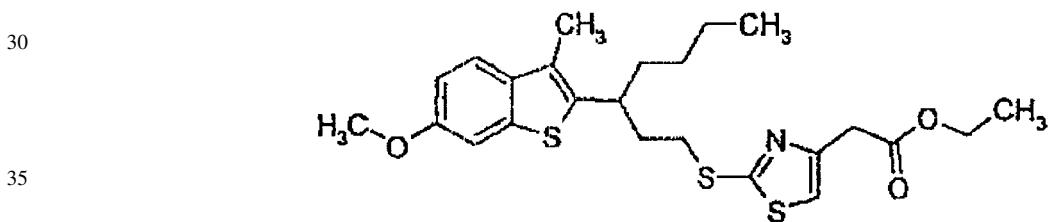
Producto intermedio 161

Etil [2-(3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il)heptil]tio-1,3-tiazol-4-il]acetato (isómero 1)



Producto intermedio 162

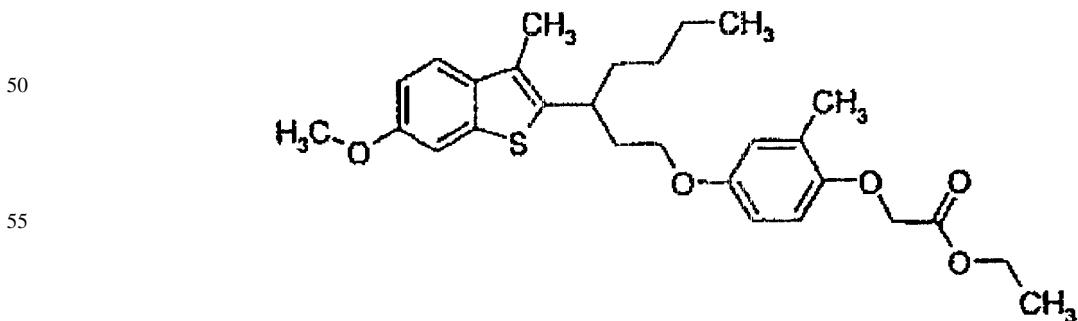
Etil [2-(3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il)heptil]tio-1,3-tiazol-4-il]acetato (isómero 2)



Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 161. CL/EM: m/z 478 [M+H]⁺, T_r 4,28 min.

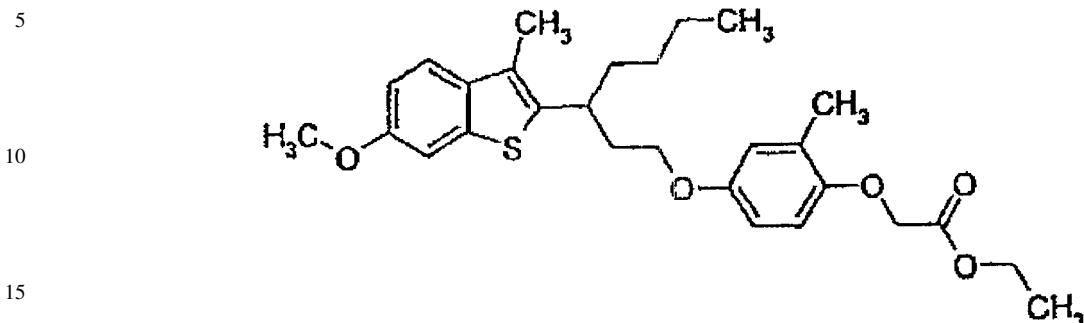
Producto intermedio 163

Etil {[2-metil-4-(3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}feniloxi]acetato (isómero 1)



Producto intermedio 164

Etil (4-{{3-(6-metoxi-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenoxi)acetato (isómero 2)



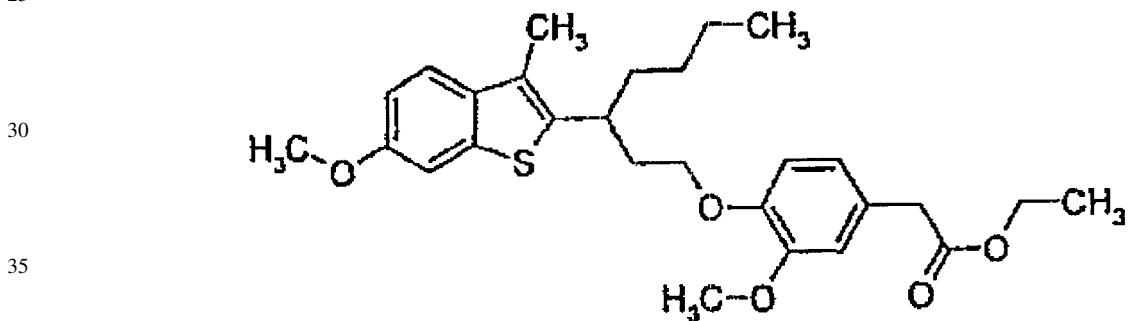
Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 163. CL/EM: m/z 502 [M+NH₄]⁺, T_r 4,34 min.

20

Producto intermedio 165

Etil (4-((3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il)heptil}oxi)-3-(metilfenoxi)fenil]acetato (isómero 1)

25

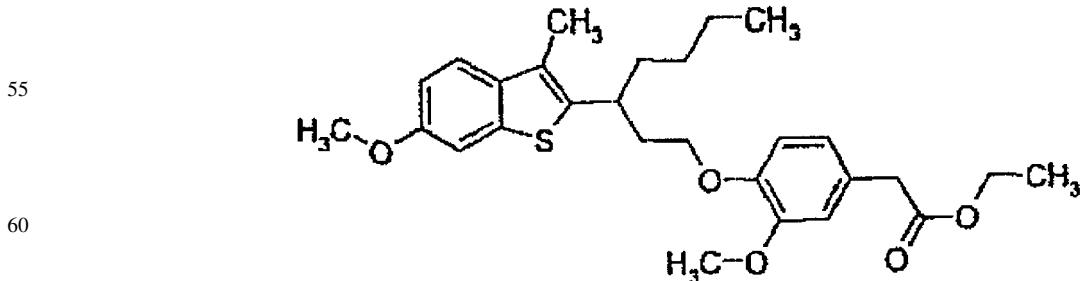


Una mezcla de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (isómero 1) (71 mg, 0,20 mmol), [4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo (53 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) en MeCN seco (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y durante 1 día a 50°C. El disolvente se evaporó, el residuo se trituró con DCM/ciclohexano 9/1 y se filtró. La solución orgánica se aplicó a un cartucho de Si-EFS (1 g) y se eluyó con ciclohexano/DCM 9/1 (2 volúmenes), ciclohexano/DCM 8/2 (2), ciclohexano/DCM 6/4 (2) y DCM (2). Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para dar el producto (25 mg) en forma de una goma incolora.

45

Producto intermedio 166

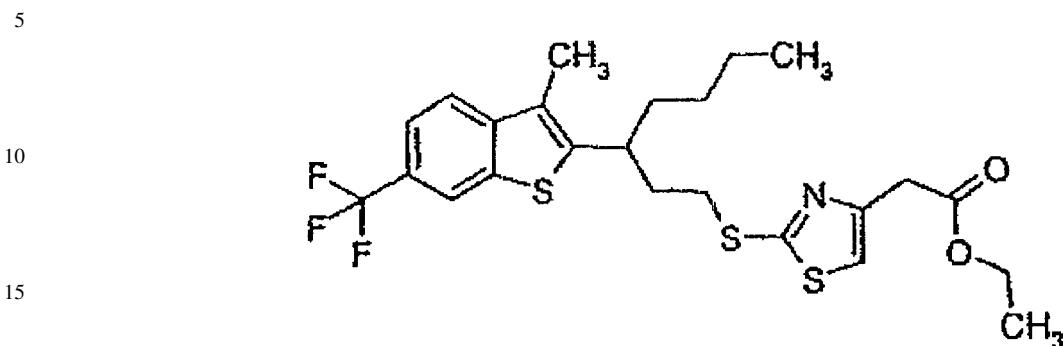
50 Etil [4-((3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acetato (isómero 2)



65 Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotiofeno (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 165. CL/EM: m/z 502 [M+NH₄]⁺, T_r 4,18 min.

Producto intermedio 167

Etil [2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato (isómero 1)

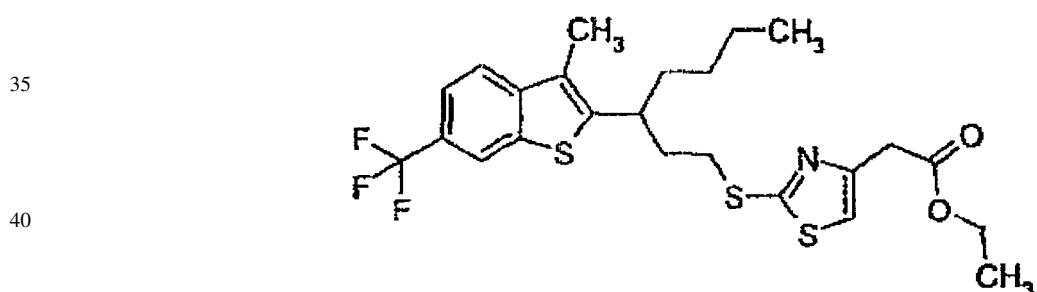


20 Una mezcla de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 1) (79 mg, 0,20 mmol), (2-mercaptop-1,3-tioazol-4-il)acetato de etilo (51 mg, 0,25 mmol), carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) en MeCN seco (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente se evaporó, el residuo se suspendió con DCM y se lavó con carbonato sódico saturado y agua. La capa orgánica se separó mediante filtración en frita hidrofóbica y se evaporó para dar el compuesto del título (71 mg) en forma de un aceite incoloro. CL/EM: m/z 516 [M+H]⁺, m/z 560 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,42 min.

25

Producto intermedio 168

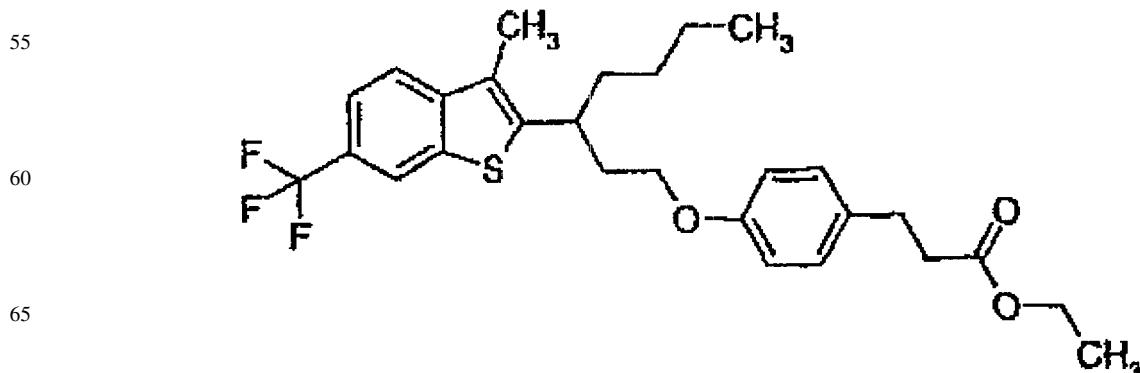
30 Etil [2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato (isómero 2)



45 Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 167. CL/EM: m/z 516 [M+H]⁺, m/z 560 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,42 min.

50 Producto intermedio 169

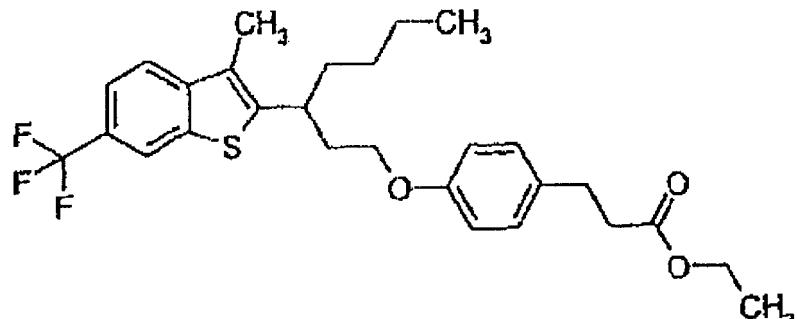
Etil 3-[4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoato (isómero 1)



Una mezcla de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 1) (79 mg, 0,20 mmol), 3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (51 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) en MeCN seco (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El disolvente se evaporó, el residuo se trituró con ciclohexano y se filtró. La solución orgánica se aplicó a un cartucho de Si-EFS (1 g) y se eluyó con ciclohexano (3 volúmenes), DCM (2) y éter (2). Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para dar el producto (82 mg) en forma de una goma incolora. CL/EM: m/z 524 [M+NH₄]⁺, m/z 551 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,57 min.

Producto intermedio 170

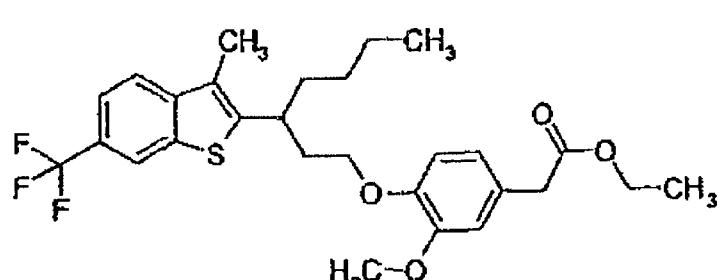
Etil 3-[4-(3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)heptil]oxi)fenil]propanoato (isómero 2)



Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 169. CL/EM: m/z 524 [M+NH₄]⁺, m/z 551 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,57 min.

Producto intermedio 171

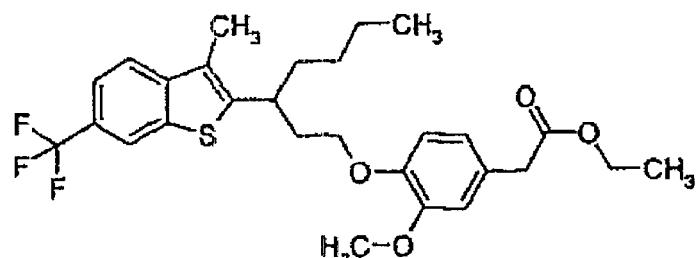
Etil [3-(metiloxi)-4-(3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)heptil]oxi)fenil]acetato (isómero 1)



Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 1) y [4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 169. CL/EM: m/z 540 [M+NH₄]⁺, m/z 567 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,39 min.

Producto intermedio 172

Etil [3-(metoxi)-4-(3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)heptil]oxi)fenil]acetato (isómero 2)



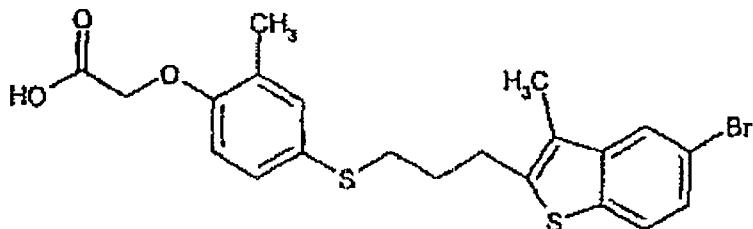
Este compuesto se preparó a partir de 2-[1-(2-bromoetil)pentil]-3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (isómero 2) y [4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo mediante el mismo procedimiento usado para el producto intermedio 169. CL/EM: m/z 540 [M+NH₄]⁺, m/z 567 [M+HCO₂]⁺, T_r 4,39 min.

5

Ejemplo 1

Ácido {[4-{{[3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil}oxi]acético}

10



15

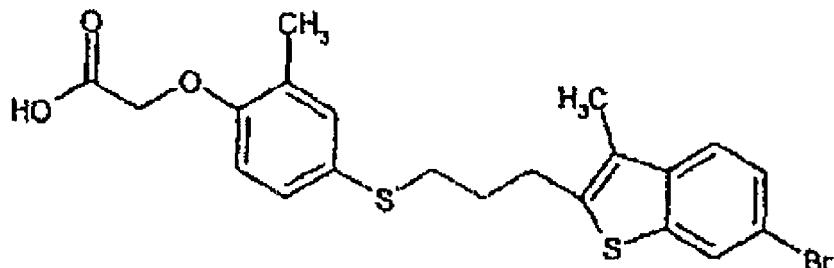
A {[4-{{[3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil}oxi]aceto} de etilo (0,075 g, 0,15 mmol) se añadió hidróxido sódico (0,3 ml de solución 2M, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 0,5 horas. La solución se concentró al vacío y los residuos se disolvieron en agua (20 ml). La solución se acidificó con HCl 2M y el ácido liberado se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron. La eliminación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,055 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,86 (2H, t, J 7 Hz), 2,98 (2H, t, J 7,5 Hz), 4,67 (2H, s), 6,65 (1 H, d, J 8 Hz), 7,17 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,2 (1 H, m), 7,36 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,59 (1 H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 2 Hz), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 463, 465 [M-H]⁻, T_r 4,47 min.

20

Ejemplo 2

Ácido {[4-{{[3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil}oxi]acético}

35



40

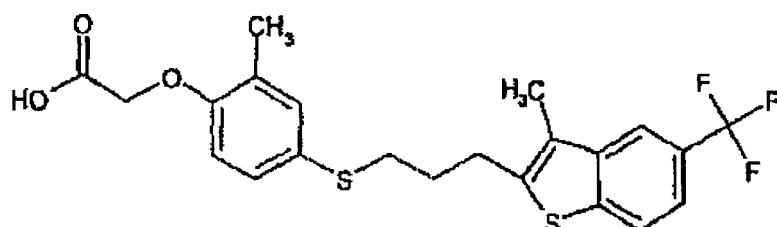
Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[4-{{[3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil]tio}-2-metilfenil}oxi]aceto} de etilo (0,1 g, 0,2 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,085 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,87 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,98 (2H, t, J 7 Hz), 4,67 (2H, s), 6,66 (1 H, d, J 8 Hz), 7,18 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,21 (1 H, m), 7,44 (2H, m), 7,87 (1 H, m), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 463, 465 [M-H]⁻, T_r 4,73 min.

50

Ejemplo 3

Ácido {[2-metil-4-{{[3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-2-il]propil]tio}fenil}oxi]acético}

60



65

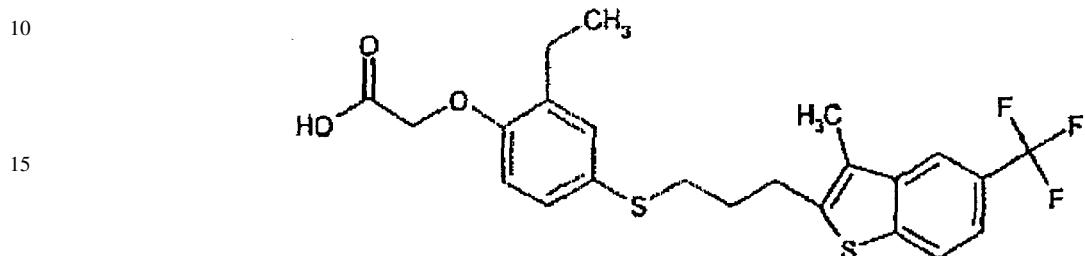
Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-metil-4-{{[3-[3-metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotien-2-il]propil]tio}fenil}oxi]aceto} de etilo (0,15 g, 0,3 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,97 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,88 (2H, t, J 7 Hz), 3,03 (2H,

ES 2 317 192 T3

t, J 7 Hz), 4,68 (2H, s), 6,63 (1 H, d, J 8 Hz), 7,18 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,22 (1H, m), 7,5 (1 H, dd, J, 8, 2 Hz), 7,84 (2H, m), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 453 [M-H]⁻, T_r 5,36 min.

5 Ejemplo 4

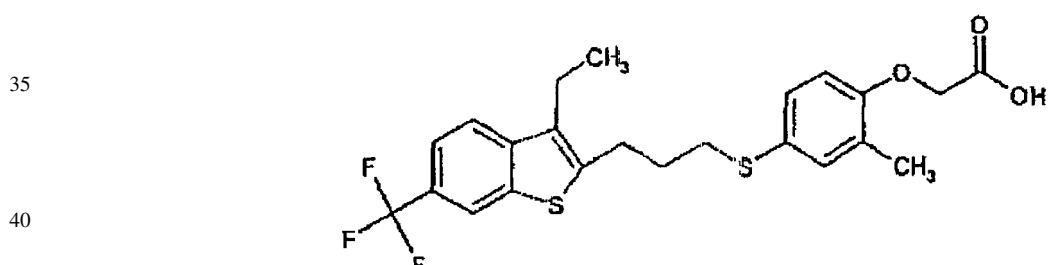
Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético



20 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-etyl-4-(3-[3-metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotien-2-il]
 propil}tio]fenil}oxi}acetato de etilo (0,14 g, 0,29 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco
 (0,1 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 1,97 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (2H, c, J 7 Hz), 2,89 (2H,
 t, J 8 Hz), 3,03 (2H, t, J 8 Hz), 4,67 (2H, s), 6,65 (1 H, d, J 8 Hz), 7,18 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,23 (1 H, m), 7,49 (1H,
 25 dd, j 8, 2 Hz), 7,83 (2H, m). -CO₂H no observado; Cl/EM: m/z 467 [M-H]⁻. T. 4.7 min.

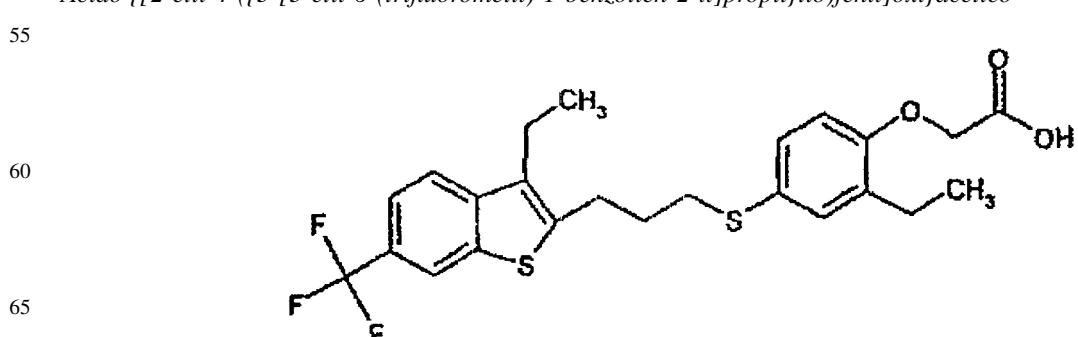
Ejemplo 5

30 Ácido {[4-({3-[3-etyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)-2-metilfenil]oxi}acético



45 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[4-(3-[3-etyl-6-(trifluorometilo)-1-benzotien-2-il]pro-
pil)stio]-2-metilfeniloxi}acetato de etilo (0,12 g, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido
blanco (0,09 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J 7 Hz), 1,98 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,82 (2H, c, J 8 Hz),
2,9 (2H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, t, J 8 Hz), 4,67 (2H, s), 6,66 (1 H, d, J 8 Hz), 7,2 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,23 (1 H, m), 7,55
(1 H, d, J 8 Hz), 7,72 (1 H, d, J 8 Hz), 8,03 (1 H, s). -CO₂H no observado; CL/EM; m/z 467 [M-H]⁻.

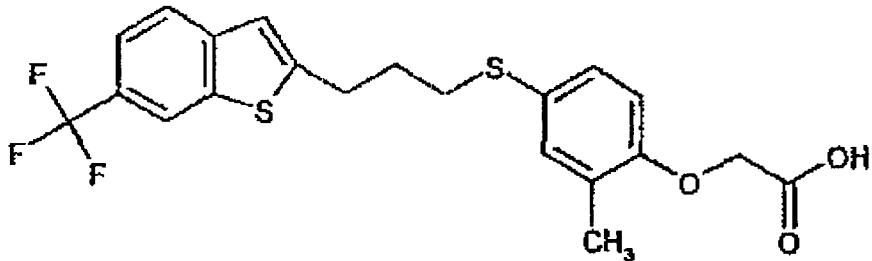
50



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-etyl-4-({3-[3-etyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (0,13 g, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,09 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (6H, m), 1,99 (2H, m), 2,65 (2H, c, J 8 Hz), 2,81 (2H, c, J 8 Hz), 2,91 (2H, t, J 8 Hz), 3,04 (2H, t, J 8 Hz), 4,68 (2H, s), 6,66 (1H, d, J 8 Hz), 7,2 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,24 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J u, 2 Hz), 7,71 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, s) -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 481 [M-H]⁻.

Ejemplo 7

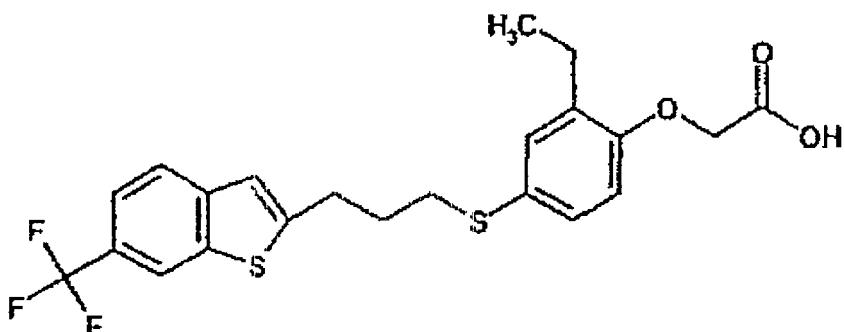
10 *Ácido {[2-metil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético*



25 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-etyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (0,13 g, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,03 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,88 (2H, t, J 7 Hz), 3,07 (2H, t, J 7 Hz), 4,67 (2H, s), 6,66 (1H d, 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,22 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,0 (1H, s), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 439 [M-H]⁻, T_r 4,71 min.

Ejemplo 8

35 *Ácido {[2-etyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético*



55 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-etyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (0,13 g, 0,25 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 2,04 (2H, m), 2,66 (2H, c, J 7 Hz), 2,89 (2H, t, J 7 Hz), 3,08 (2H, t, J 8 Hz), 4,63 (2H, s), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,2 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 453 [M-H]⁻, T_r 4,88 min.

60

65

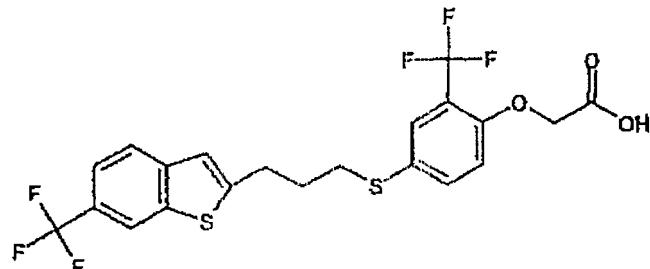
Ejemplo 9

Ácido {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético

5

10

15



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (0,14 g, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 2,05 (2H, m), 2,93 (2H, t, J 7 Hz), 3,08 (2H, t, 7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,85 (1H d, 8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,5 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,55 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,64 (1H, d, J 2 Hz), 7,74 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m) - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 493 [M-H] $^-$, T_r 4,8 min.

25

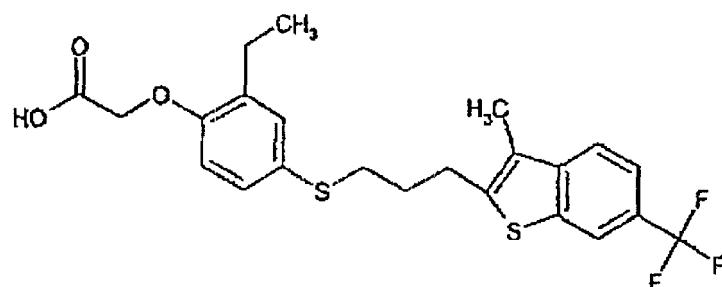
Ejemplo 10

Ácido {[2-etil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acético

30

35

40



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-etil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (0,21 g, 0,41 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,2 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,2 (3H, t, J 8 Hz), 1,98 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,66 (2H, c, J 7 Hz), 2,88 (2H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, t, J 8 Hz), 4,68 (2H, s), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,23 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, m), - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 467 [M-H] $^-$, T_r 5,05 min.

50

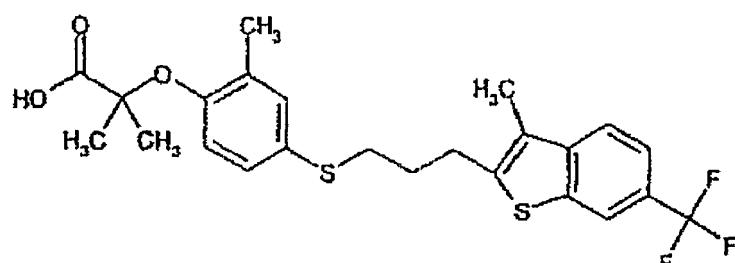
Ejemplo 11

Ácido 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}propanoico

55

60

65



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)fenil]oxi}propanoato de etilo (0,21 g, 0,41 mmol) para dar el compuesto del título en forma

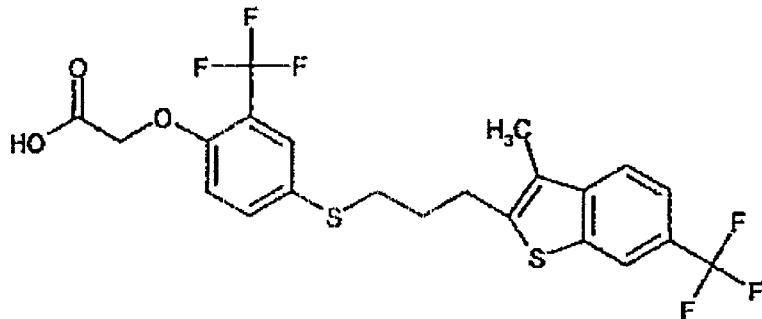
de un sólido blanco (0,23 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,61 (6H, s), 1,98 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,9 (2H, t, J 7 Hz), 3,04 (2H, t, 7 Hz), 6,74 (1H d, 8 Hz), 7,12 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,18 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, s), $-\text{CO}_2\text{H}$ no observado; CL/EM: m/z 481 [M-H] $^-$, T_r 4,57 min.

5

Ejemplo 12

Ácido {[4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio)-2-(trifluorometil)fenil]oxi}acético

10



15

20

Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[4-({3-[3-metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotien-2-il]propil}tio)-2-(trifluorometil)fenil]oxi}acetato de etilo (0,2 g, 0,37 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,09 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,99 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,93 (2H, t, J 7 Hz), 3,05 (2H, t, J 8 Hz), 4,75 (2H, s), 6,83 (1H, d, J 8 Hz), 7,5 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,63 (1H, d, J 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 8,03 (1H, m), $-\text{CO}_2\text{H}$ no observado; CL/EM: m/z 507 [M-H] $^-$, T_r 4,75 min.

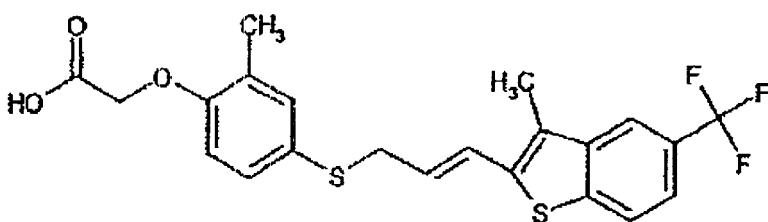
30

Ejemplo 13

Ácido {[2-metil-4-((2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-il}tio)fenil]oxi}acético

35

40



45

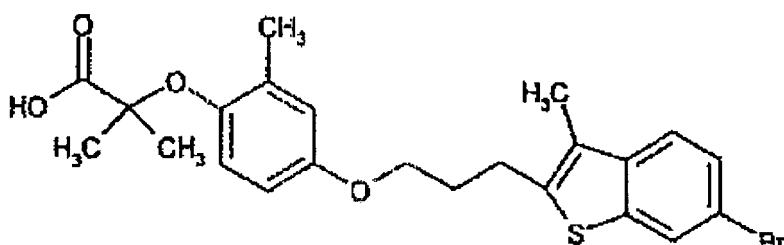
Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-metil-4-((2E)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-2-propen-1-il)fenil]oxi}acetato de etilo (0,036 g, 0,075 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 2,3 (3H, s), 3,62 (2H, d, J 7 Hz), 4,67 (2H, s), 6,16 (1H, dt J 15, 7 Hz), 6,58 (1H, d, 15H Hz), 6,66 (1H, d, J 9 Hz), 7,24 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,28 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,82 (2H, m), $-\text{CO}_2\text{H}$ no observado; CL/EM: m/z 451 [M-H] $^-$, T_r 5,27 min.

Ejemplo 14

Ácido 2-[(4-{{3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil}oxi}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

60

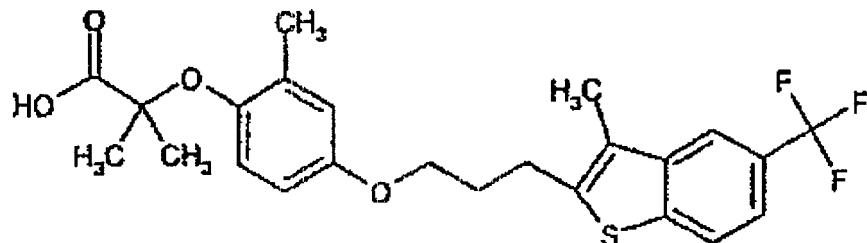
65



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de 2-[(4-[[3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)-propil]oxi]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo (0,076 g, 0,075 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,05 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,55 (6H, s), 2,14 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,05 (2H, t, J 8,7 Hz), 3,93 (2H, t, J 6 Hz), 6,62 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6,72 (1H, d, J 3 Hz), 6,82 (1H, d, J 3 Hz), 7,44 (2H, m), 7,88 (1H, m), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 475, 477 [M-H]⁻, T_r 4,41 min.

Ejemplo 15

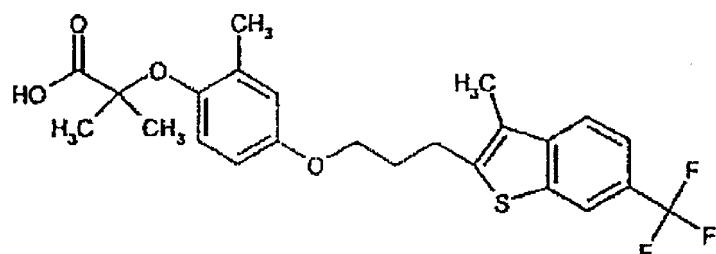
10 Ácido 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}oxi)fenil}oxi}propanoico



25 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}oxi)fenil}oxi}propanoato de etilo (0,11 g, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,1 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,55 (6H, s), 2,16 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,11 (2H, t, J 7 Hz), 3,94 (2H, t, J 7 Hz), 6,63 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6,72 (1H, d, J 3 Hz), 6,82 (1H, d, J 8 Hz), 7,5 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,85 (2H, m) -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 465 [M-H]⁻, T_r 4,47 min.

Ejemplo 16

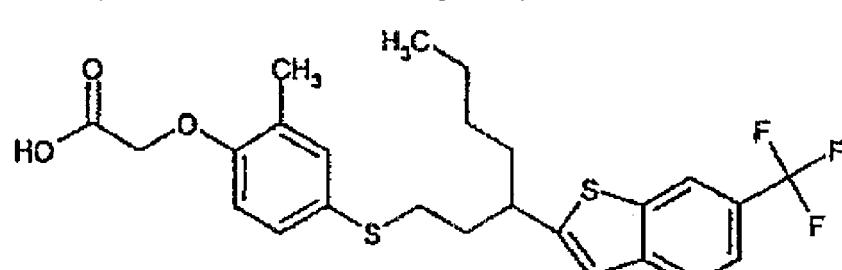
30 Ácido 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}oxi)fenil}oxi}propanoico



45 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de 2-metil-2-{{2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}oxi)fenil}oxi}propanoato de etilo (0,15 g, 0,31 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,15 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,55 (6H, s), 2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,11 (2H, t, J 7 Hz), 3,94 (2H, t, J 7 Hz), 6,63 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6,73 (1H, d, J 3 Hz), 6,82 (1H, d, J 8 Hz), 7,57 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J 8 HZ), 8,03 (1h, M) -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 465 [M-H]⁻, T_r 4,48 min.

Ejemplo 17

50 Ácido {{2-metil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)fenil}oxi}acético



65 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {{2-metil-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)fenil}oxi}acetato de etilo (0,09 g, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,08 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 1,85-2,04 (2H, m), 2,22

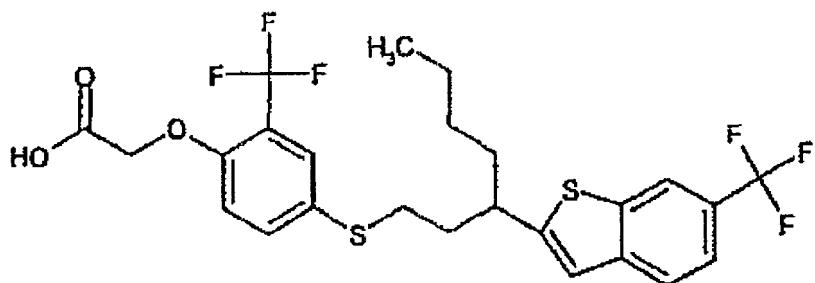
(3H, s), 2,66 (1H, m), 2,8 (1H, m), 3,16 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,13 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,75 (1H, d, J 8 Hz) -8,0 (1H, m) CO_2H no observado; CL/EM: m/z 495 [M-H]⁻, T_r 5,14 min.

5

Ejemplo 18

Ácido {[2-(trifluorometil)-4-(3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tiofenil]oxi}acético

10



15

20

25 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 1 a partir de {[2-(trifluorometil)-4-(3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tiofenil]oxi}acetato de etilo (0,08 g, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,07 g). RMN ¹H (400 MHz; CDCl_3) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,84 (1H, m), 3,16 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,18 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J 8 Hz), 8,04 (1H, m) - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 549 [M-H]⁻, T_r 4,98 min.

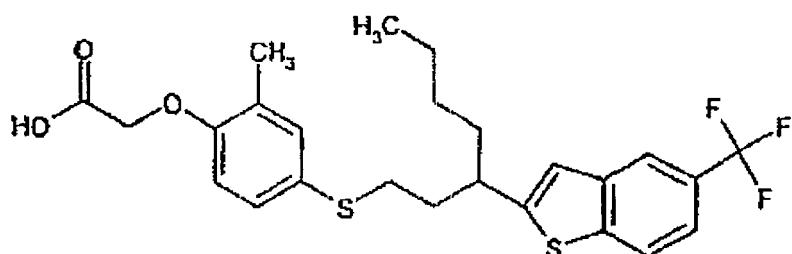
30

Ejemplo 19

35 Ácido {[2-metil-4-(3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tiofenil]oxi}acético

40

45



50

55

60

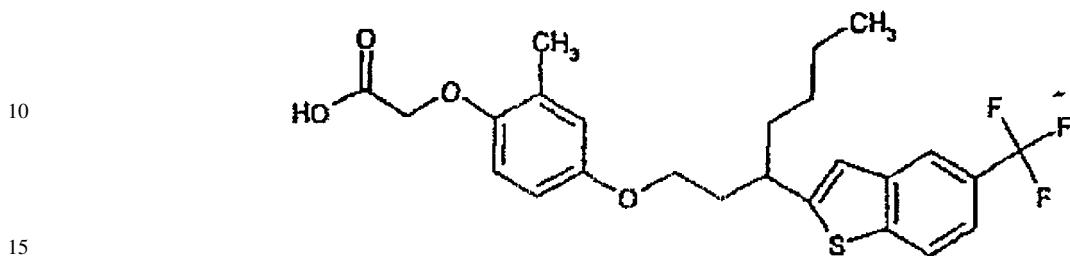
A una solución de {[2-metil-4-(3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tiofenil]oxi}acetato de etilo (89 g, 0,17 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió hidróxido sódico 1M (0,34 ml). Despues de agitar durante 1 hora a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron hasta obtener una goma. Esto se purificó a través de un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (57 mg) que se aisló en forma de un sólido blanco al liofilizar una solución de dioxano. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d_6) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,30 (4H, m), 1,57 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,72 (2H, m), 3,20 (1H, m), 4,40 (2H, s), 6,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,08 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 8,15 (1H, d, J 8 Hz), 8,16 (1H, s) - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 495 [M-H]⁻, T_r 4,82 min.

65

Ejemplo 20

Ácido {[2-metil-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

5

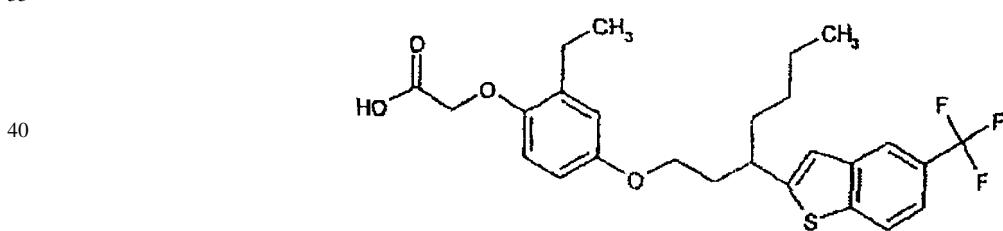


A una solución de {[2-metil-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (90 g, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,34 ml). Después de agitar durante 1 hora a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron hasta obtener una goma. Esto se purificó a través de un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (23 mg) que se aisló en forma de un sólido blanco al liofilizar una solución de dioxano. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 0,82 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,11 (3H, s), 3,27 (1H, m), (1h, M), 3,85 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J 8 Hz 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 3 Hz), 6,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 8,14 (1H, J 8 Hz), 8,16 (1H, s) - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 479 [M-H] $^-$, T_r 4,64 min.

30 Ejemplo 21

Ácido {[2-etil-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

35



45

A una solución de {[2-ethyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (80 g, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió hidróxido sódico 1M (0,34 ml). Después de agitar durante 1 hora a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron hasta obtener una goma. Esto se purificó a través de un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (23 mg) que se aisló en forma de un sólido blanco al liofilizar una solución de dioxano. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 0,82 (3H, t, J 7 Hz), 1,08 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,52 (2H, c, J 7 Hz, parcialmente oculto por DMSO), 3,27 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,65 (1H, d, J 3 Hz), 6,68 (1H, d, J 8 Hz, 7,37 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8 Hz), 8,15 (1H, d, J 8 Hz), 8,15 (1H, s) - CO_2H no observado; CL/EM: m/z 493 [M-H] $^-$, T_r 4,7 min.

60

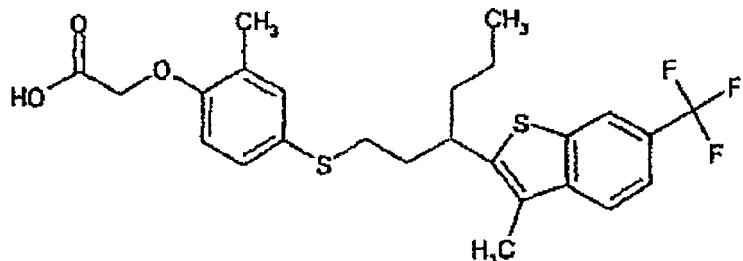
65

Ejemplo 22

Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil]tio)fenil]oxi}acético

5

10



15

20 A una solución de {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil]tio)fenil]oxi}acetato de etilo (125 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el

25 compuesto del título en forma de una goma incolora (49 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,82 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,25 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,72 (2H, m), 3,41 (1H, m), 4,67 (2H, s), 6,74 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,88 (1H, d, J 8 Hz), 8,37 (1H, s), 13,0 (1H, s); CL/EM: m/z 495 [M-H]⁻, T_r 4,75 min.

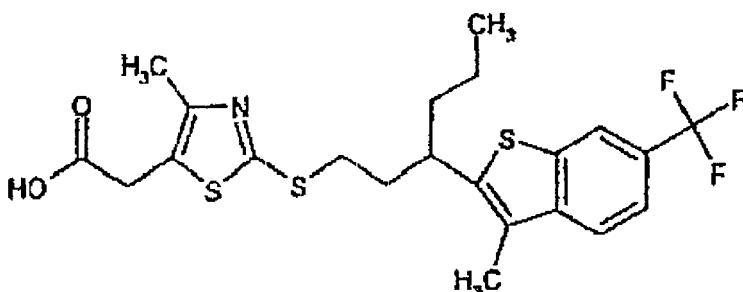
30

Ejemplo 23

Ácido [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acético

35

40



45

50

50 A una solución de [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (80 mg, 0,16 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el

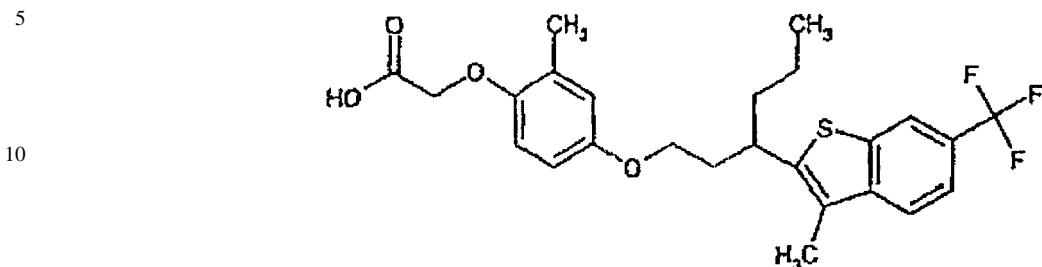
55 compuesto del título en forma de una goma incolora (40 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,84 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,28 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,14 (2H, s), 2,36 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,72 (2H, s), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), 12,6 (1H, s); CL/EM: m/z 488 [M+H]⁺, T_r 4,28 min.

60

65

Ejemplo 24

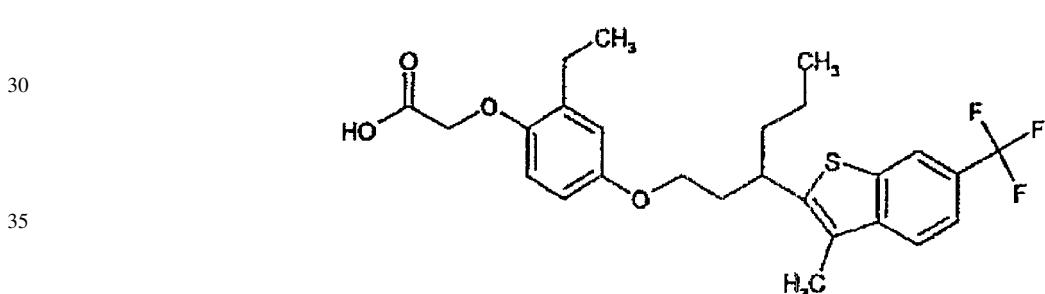
Ácido {[2-metil-4-metil-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil}oxi)fenil]oxi}acético



A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (35 mg, 0,07 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (3 mg). CL/EM: m/z 479 [M-H]⁻, T_r 4,56 min.

Ejemplo 25

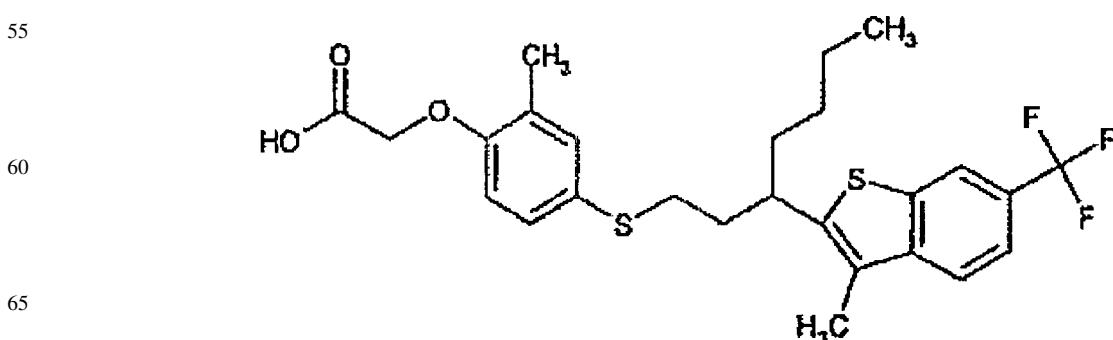
Ácido {[2-etil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil}oxi)fenil]oxi}acético



40 A una solución de ácido {[2-etil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]hexil}oxi)fenil]oxi}acético (83 mg, 0,16 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (32 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J 7 Hz), 1,08 (3H, t, J 7 Hz), 1,14-1,30 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,88 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,29 ((3H, s), 2,52 (2H, c, J 7 Hz), 3,50 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,65 (1H, d, J 3 Hz), 6,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 493 [M-H]⁻, T_r 4,56 min.

Ejemplo 26

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acético



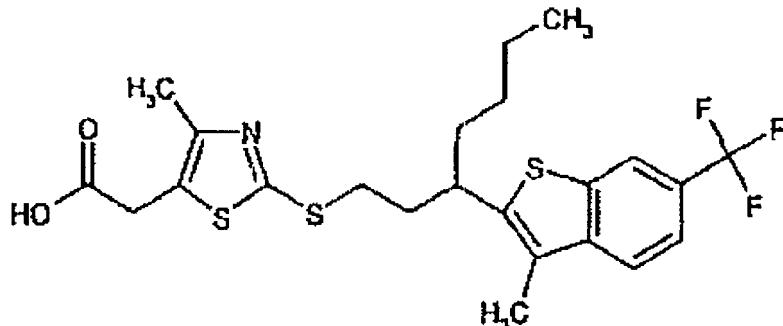
A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (95 mg, 0,18 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (42 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, t, J 7 Hz), 1,02-1,32 (4H, m), 1,52 (1H, m), 1,66-1,83 (2H, m), 1,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,72 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,67 (2H, s), 6,74 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,88 (1H, d, J 8 Hz), 8,37 (1H, s), 13,0 (1H, s); CL/EM: m/z 509 [M-H]⁺, T_r 4,84 min.

10

Ejemplo 27

Ácido [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acético

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

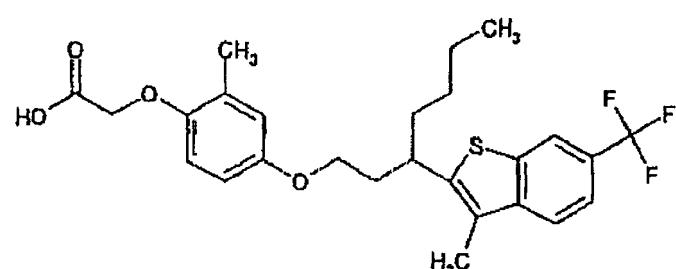
65

65

A una solución de [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (75 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (62 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,32 (4H, m), 1,56 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,72 (2H, m), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), 12,6 (1H, s); CL/EM: m/z 502 [M+H]⁺, T_r 4,39 min.

Ejemplo 28

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

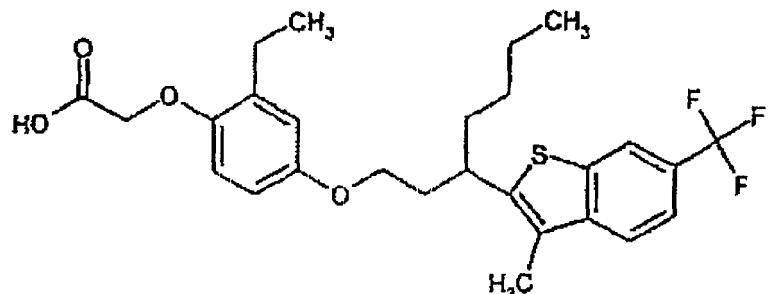


A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (82 mg, 0,16 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (34 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,36 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,48 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,68 (1H, d, J 3 Hz), 6,66 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 493 [M-H]⁺, T_r 4,62 min.

Ejemplo 29

Ácido {[2-etyl-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]oxi}acético

5



20

A una solución de {[2-etyl-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (80 mg, 0,15 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (61 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,08 (3H, t, J 7 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,88 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,52 (2H, c, J 7 Hz), 3,48 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,65 (1H, d, J 3 Hz), 6,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 507 [M-H]⁻, T_r 4,65 min.

25

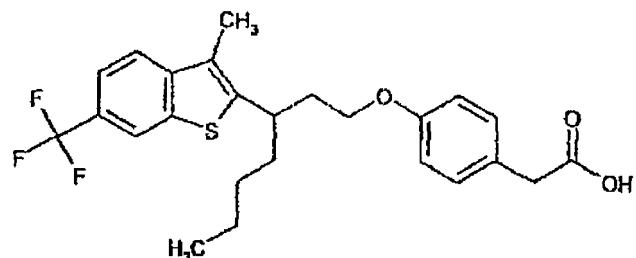
30

Ejemplo 30

Ácido [4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]acético

35

40



45

50

55

60

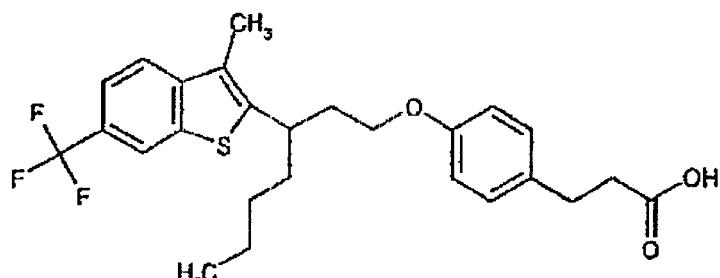
A una solución de [4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]acetato de etilo (45 mg, 0,09 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (17 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,35 (4H, m), 1,63 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,28 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,50 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,90 (1H, m), 6,80 (2H, d, J 8 Hz), 7,11 (2H, d, J 8 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,3 (1H, s); CL/EM: m/z 463 [M-H]⁻, T_r 4,33 min.

65

Ejemplo 31

Ácido 3-[4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]propanoico

5



10

15

20

25

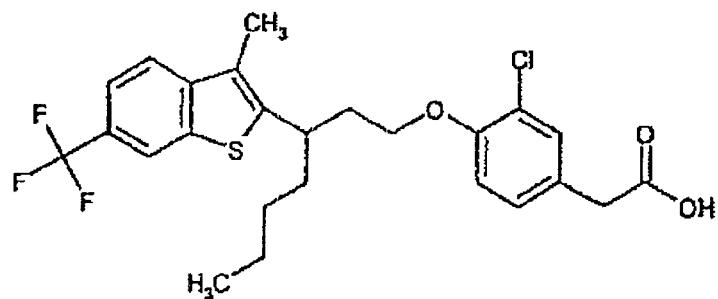
30

A una solución de 3-[4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]propanoato de etilo (53 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (30 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,35 (4H, m), 1,63 (1H, m), 1,82 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,45 (2H, t, J 7 Hz), 2,72 (2H, t, J 7 Hz), 3,49 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,89 (1H, m), 6,77 (2H, d, J 8 Hz), 7,07 (2H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,1 (1H, s); CL/EM: m/z 477 [M-H]⁻, T_r 4,41 min.

Ejemplo 32

Ácido [3-cloro-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]acético

35



40

45

50

55

60

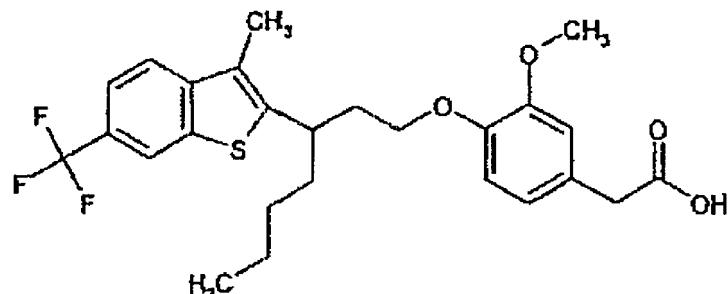
A una solución de [3-cloro-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]acetato de etilo (65 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (31 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,08-1,37 (4H, m), 1,64 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,57 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,04 (1H, m), 6,95 (1H, d, J 8 Hz), 7,09 (1H, dd, J 8 Hz J 2 Hz), 7,32 (1H, d, J 2 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,4 (1H, s); CL/EM: m/z 497, 499 [M-H]⁻, T_r 4,45 min.

65

Ejemplo 33

Ácido [3-(metiloxi)-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi]fenil]acético

5



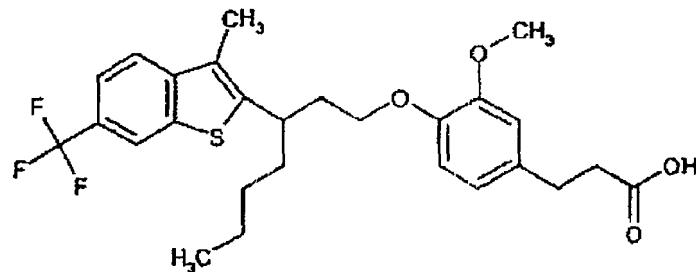
20 A una solución de [3-(metiloxi)-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi]fenil]acetato de etilo (32 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,08-1,34 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,28 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,51 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,89 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J 8 Hz J 2 Hz), 6,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,85 (1H, d, J 2 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,3 (1H, s); CL/EM: m/z 497, 493 [M-H]⁻, T_r 4,20 min.

25

30

Ejemplo 34

Ácido 3-[3-(metiloxi)-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi]fenil]propanoico



50

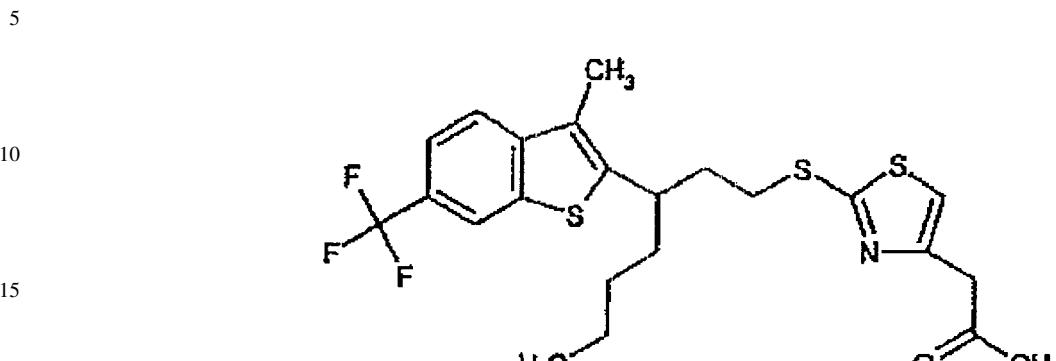
55 A una solución de 3-[3-(metiloxi)-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil)oxi]fenil]propanoato de etilo (55 mg, 0,10 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (23 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,06-1,36 (4H, m), 1,61 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,88 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,48 (2H, t, J 7 Hz), 2,72 (2H, t, J 7 Hz), 3,50 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,87 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J 8 Hz, J 2 Hz), 6,71 (1H, d, J 8 Hz), 6,83 (1H, d, J 2 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), 12,1 (1H, s); CL/EM: m/z 507 [M-H]⁻, T_r 4,25 min.

60

65

Ejemplo 35

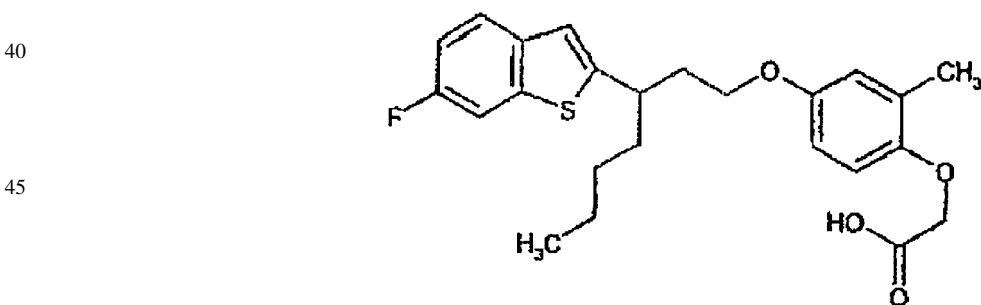
Ácido [2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético



A una solución de [2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (73 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, se añadió más hidróxido sódico 2M (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con DCM y EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (22 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,04-1,33 (4H, m), 1,57 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,04 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,62 (2H, s), 7,35 (1H, s), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,4 (1H, s); CL/EM: m/z 486 [M-H]⁻, T_r 4,29 min.

Ejemplo 36

Ácido [(4-{{3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

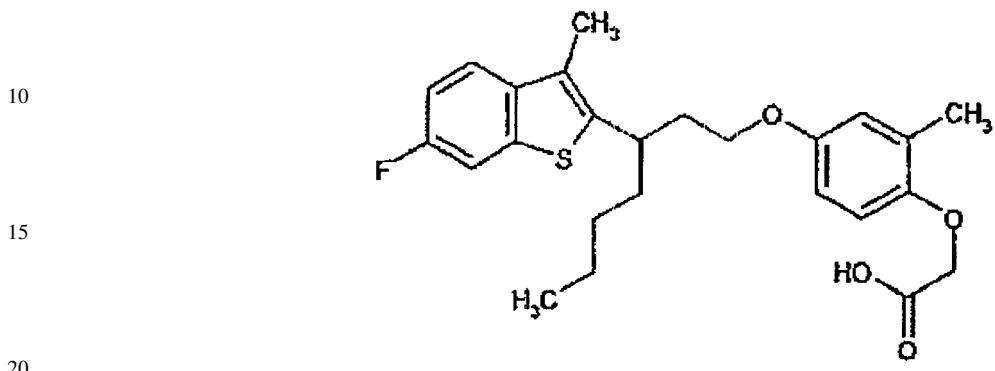


A una solución de [(4-{{3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil)oxi]acetato de etilo (73 mg, 0,14 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con cloroformo, EtOAc y MeCN para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (14 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,82 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,34 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,55 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J 9 Hz 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 9 Hz), 6,69 (1H, d, J 3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,19 (1H, dt, J 9 Hz 2 Hz), 7,74 (1H, dd, J 9,6 Hz), 7,81 (1H, dd, J 9,2 Hz), CO₂H no observado; CL/EM: m/z 429 [M-H]⁻, T_r 4,39 min.

Ejemplo 37

Ácido {[4-{{3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil]oxi]acético

5

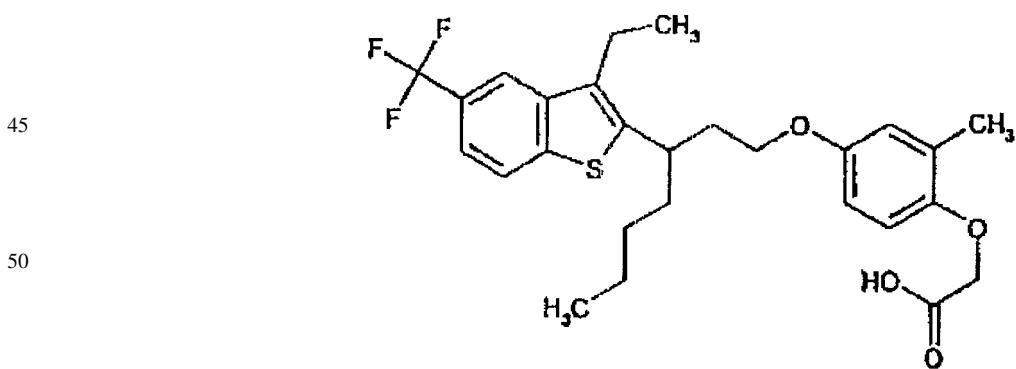


A una solución de {[4-{{3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil]oxi]acetato de etilo (60 mg, 0,13 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con cloroformo, EtOAc y MeCN para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (15 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,10-1,32 (4H, m), 1,59 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,84 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,55 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J 9 Hz 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 9 Hz), 6,69 (1H, d, J 3 Hz), 7,21 (1H, dt, J 9 Hz, 2, Hz), 7,65 (1H, dd, J 9 Hz, 6 Hz), 7,79 (1H, dd, J 9 Hz, 2 Hz), CO₂H no observado; CL/EM: m/z 443 [M-H]⁻, T_r 4,52 min.

35 Ejemplo 38

Ácido {[4-{{3-[3-ethyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil]oxi]acético

40



A una solución de {[4-{{3-[3-ethyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)heptil}oxi}-2-metilfenil]oxi]acetato de etilo (58 mg, 0,11 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante un cartucho de sílice de EFS 5 g, eluyendo con cloroformo, EtOAc y MeCN para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (13 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,09 (3H, t, J 7 Hz), 1,20-1,35 (4H, m), 1,59 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,88 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,44 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,54 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J 9 Hz 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 9 Hz), 6,69 (1H, d, J 3 Hz), 7,60 (1H, dd, J 9 Hz, 2, Hz), 8,00 (1H, d, J 1 Hz), 8,15 (1H, d, J 9 Hz), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 507 [M-H]⁻, T_r 4,68 min.

Ejemplo 39

Ácido [(4-{{[3-(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil}oxi]acético

5

10

15

20

A una solución de [(4-{{[3-(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil}oxi]acetato de etilo (25 mg, 0,05 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,15 ml). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice de EFS 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (21 mg). RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,20-1,35 (4H, m), 1,59 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,83 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,82 (1H, m), 4,53 (2H, s), 6,59 (1H, m), 6,65 (1H, s), 6,69 (1H, d, J 3 Hz), 7,17 (1H, dt, J 9 Hz, 2 Hz), 7,47 (1H, dd, J 9 Hz, 2 Hz), 7,90 (1H, dd, J 9 Hz, 6 Hz), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 443 [M-H]⁻, T_r 4,48 min.

25

30

Ejemplo 40

Ácido [(4-{{[3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil}oxi]acético

40

45

50

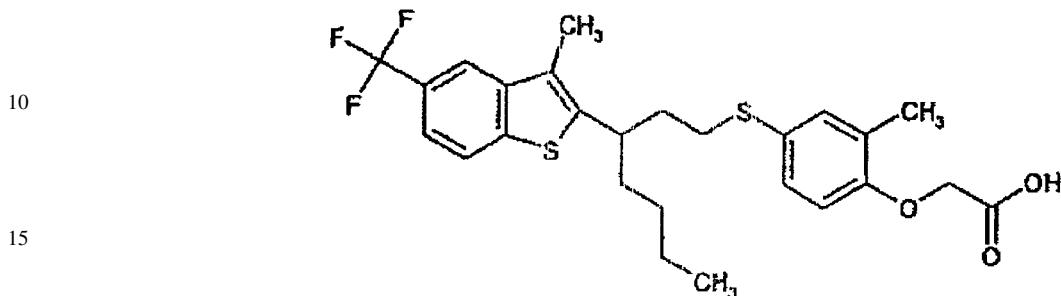
A una solución de [(4-{{[3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil}oxi]acetato de etilo (55 mg, 0,11 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,15 ml). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice de EFS 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc y MeCN para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (36 mg). RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 0,79 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,30 (4H, m), 1,49 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,33 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,73 (1H, m), 4,66 (2H, m), 6,74 (1H, d, J 8 Hz), 7,08 (1H, d, J 2 Hz), 7,10 (1H, s), 7,24 (1H, dt, J 8 Hz, 2 Hz), 7,66 (1H, dd, J 8 Hz, 6 Hz), 7,79 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 459 [M-H]⁻, T_r 4,76 min.

65

Ejemplo 41

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético

5



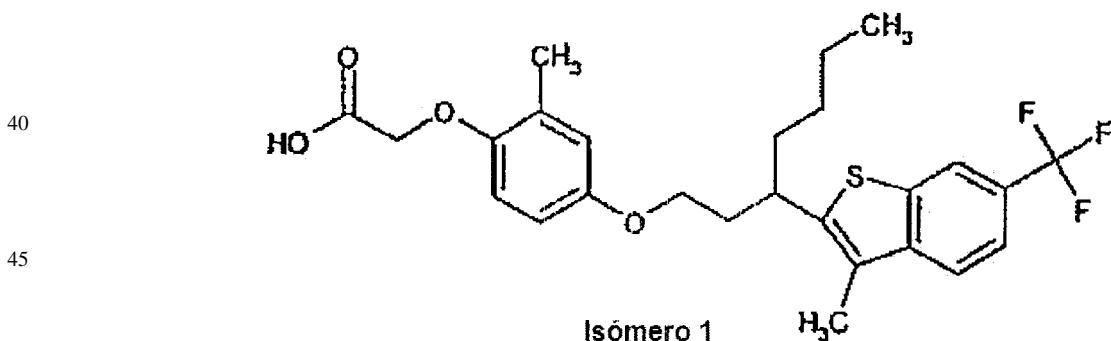
20 A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (54 mg, 0,10 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,20 ml). Después de agitar durante 1 hora a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se eluyeron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,30 (4H, m), 1,53 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,70 (2H, m), 3,38 (1H, m), 4,46 (2H, s), 6,69 (1H, d, J 8 Hz), 7,08 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,60 (1H, d, J 8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, d, J 8 Hz), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 509 [M-H]⁻, T_r 4,88 min.

25

30 Ejemplo 42

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético (isómero 1)

35



50

A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (isómero 1) (45 mg, 0,09 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de EFS de sílice de 500 mg, con DCM y EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (29 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,36 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,48 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 3 Hz), 6,66 (1H, d, J 8 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 493 [M-H]⁻, T_r 4,77 min.

55

60

65

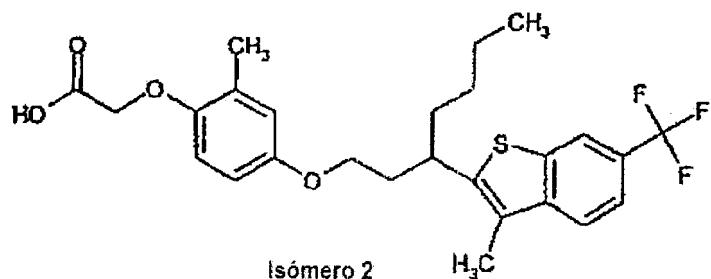
Ejemplo 43

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético (isómero 2)

5

10

15



20 A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acetato de etilo (isómero 2) (45 mg, 0,09 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de EFS de sílice de 500 mg, con DCM y EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (35 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, t, J 7 Hz), 1,07-1,36 (4H, m), 1,62 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,48 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 3 Hz), 6,66 (1H, d, J 8 Hz), 7,64 (1H, d, J 8 Hz), 7,85 (1H, d, J 8 Hz), 8,38 (1H, s), -CO₂H no observado; CL/EM: m/z 493 [M-H]⁻, T_r 4,75 min.

30 Ejemplo 44

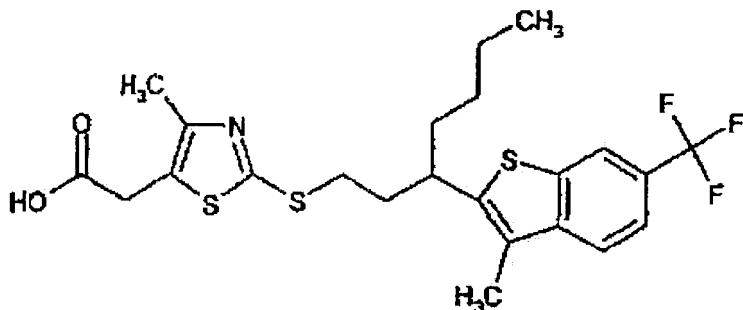
Ácido [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acético (isómero 1)

35

40

45

50



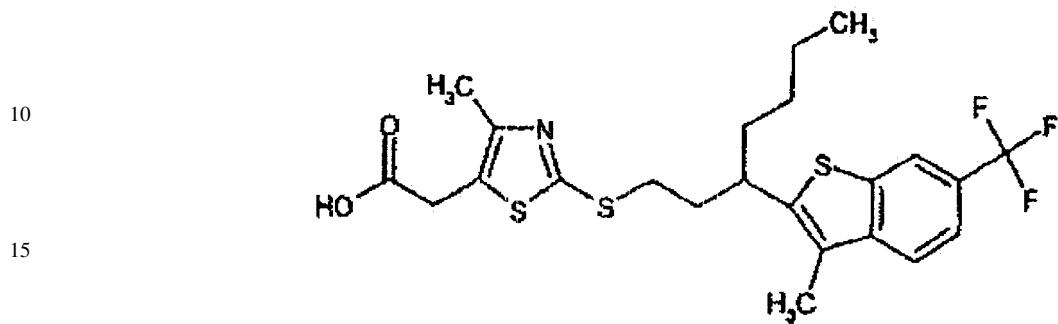
55 A una solución de [4-metil-2-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (isómero 1) (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, con DCM y EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (20 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,32 (4H, m), 1,56 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,72 (2H, s), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,7 (1H, s); CL/EM: m/z 502 [M+H]⁺, T_r 4,48 min.

65

Ejemplo 45

Ácido [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tio)-1,3-tiazol-5-il]acético (isómero 2)

5



A una solución de [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (isómero 2) (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,2 ml). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, con DCM y EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (19 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,05-1,32 (4H, m), 1,56 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,72 (2H, s), 7,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,89 (1H, d, J 8 Hz), 8,39 (1H, s), 12,7 (1H, s); CL/EM: m/z 502 [M+H]⁺, T_r 4,49 min.

Ejemplo 46

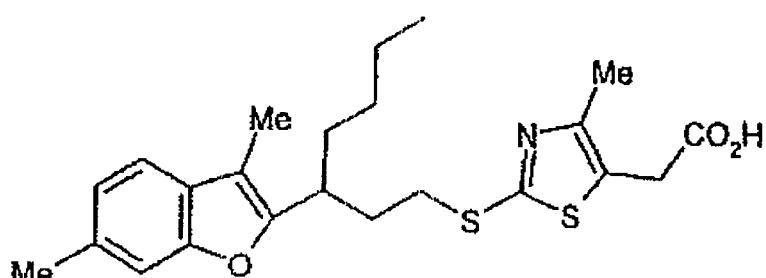
35

Ácido (2-{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético

40

45

50



A una solución de (2-{[3-(3,6-dimethyl-1-benzofuran-2-yl)heptyl]tio}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (57 mg, 0,12 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y se eluyeron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (40 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, t, J 7 Hz), 1,00-1,30 (4H, m), 1,65 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,87-3,10 (3H, m), 3,70 (2H, s), 7,03 (1H, d, J 8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, d, J 8 Hz), 12,7 (1H, s); CL/EM: m/z 432 [M+H]⁺, T_r 4,29 min.

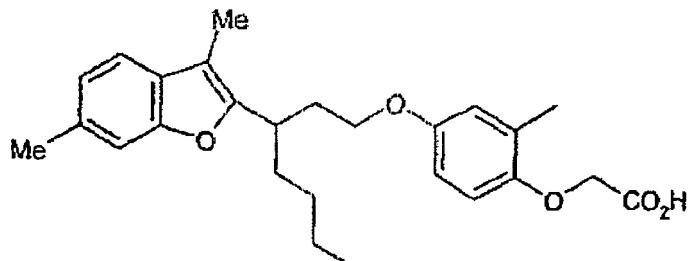
65

Ejemplo 47

Ácido {[4-{{[3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil}oxi]acetico

5

10



15

20

25

A una solución de [(4-{{[3-(3,6-dimethyl-1-benzofuran-2-yl)heptyl]oxy}-2-methylphenyl}oxi]acetato de etilo (54 mg, 0,12 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 21 (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y purificaron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (35 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,00-1,32 (4H, m), 1,60-1,78 (2H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,79 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J 9 Hz, 3 Hz), 6,65 (1H, s), 7,01 (1H, d, J 8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,32 (1H, d, J 8 Hz), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 425 [M+H]⁺, T_r 4,61 min.

30

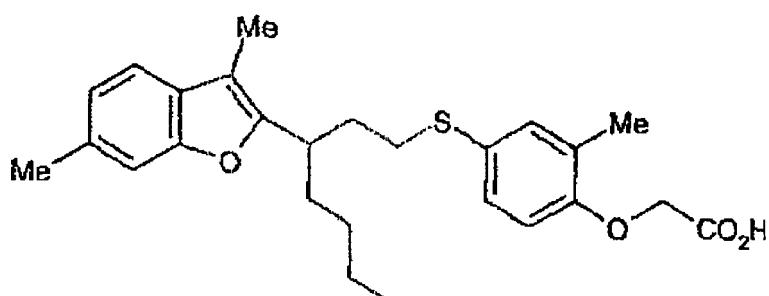
Ejemplo 48

Ácido {[4-{{[3-(3,6-dimethyl-1-benzofuran-2-yl)heptyl]thio}-2-methylphenyl}oxi]acetico

35

40

45



50

55

A una solución de [(4-{{[3-(3,6-dimethyl-1-benzofuran-2-yl)heptyl]thio}-2-methylphenyl}oxi]acetato de etilo (83 mg, 0,19 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y purificaron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (60 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,78 (3H, t, J 7 Hz), 0,98-1,30 (4H, m), 1,53-1,69 (2H, m), 1,76-1,95 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,58-2,73 (2H, m), 3,07 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,72 (1H, d, J 8 Hz), 7,02 (1H, d, J 8 Hz), 7,07 (2H, d, J 8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,35 (1H, d, J 8 Hz), 13,0 (1H, s); CL/EM: m/z 441 [M+H]⁺, T_r 4,86 min.

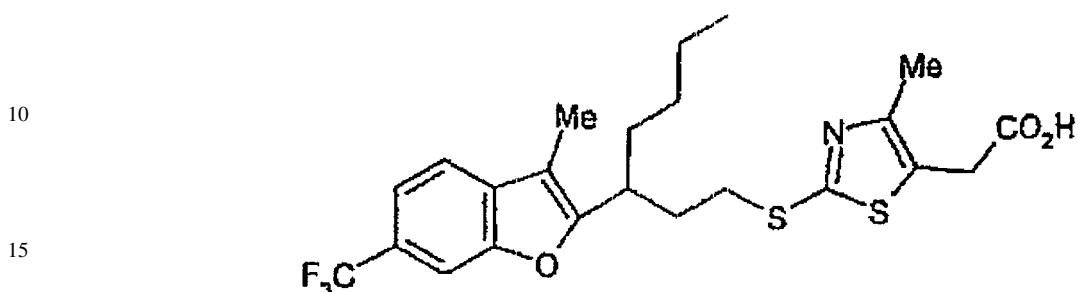
60

65

Ejemplo 49

Ácido [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acético

5



20 A una solución de [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil)thio]-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (67 mg, 0,13 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y purificaron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (40 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,02-1,30 (4H, m), 1,69 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,92-3,08 (2H, m), 3,16 (1H, m), 3,70 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 8 Hz), 7,73 (1H, d, J 8 Hz), 7,92 (1H, s), 12,7 (1H, s); CL/EM: m/z 486 [M+H]⁺, T_r 4,33 min.

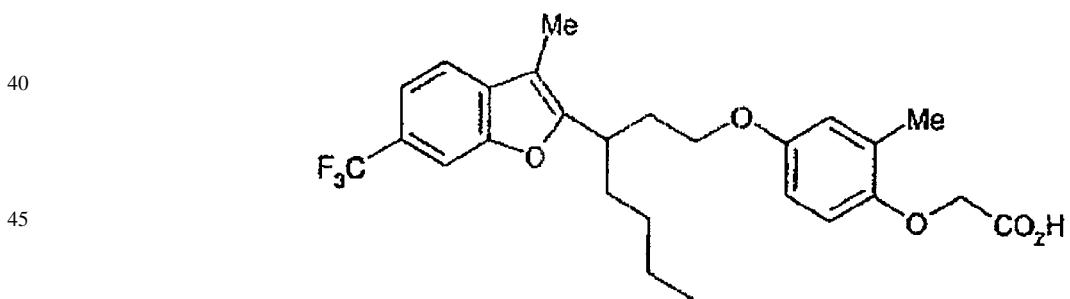
25

30

Ejemplo 50

Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil)oxi]fenil}oxi]acético

35



50

55 A una solución de {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil)oxi]fenil}oxi]acetato de etilo (64 mg, 0,13 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y purificaron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (45 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, t, J 7 Hz), 1,00-1,32 (4H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,98-2,15 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,81 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J 9 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J 3 Hz), 6,66 (1H, d, J 9 Hz), 7,54 (1H, d, J 8 Hz), 7,69 (1H, d, J 8 Hz), 7,92 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 477 [M-H]⁻, T_r 4,69 min.

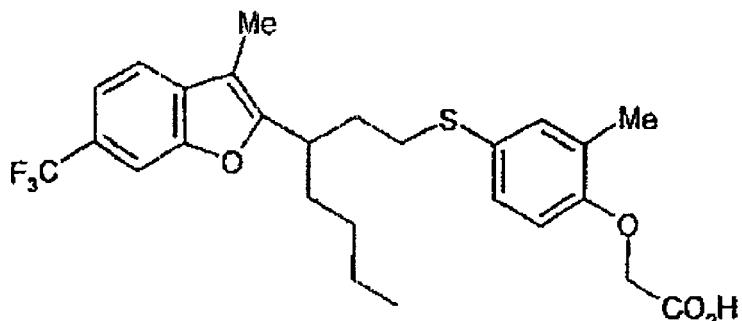
60

65

Ejemplo 51

Ácido {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acético

5



10

15

20

A una solución de {[2-metil-4-({3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil}tio)fenil]oxi}acetato de etilo (76 mg, 0,15 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Despues de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se filtraron mediante una frita hidrofóbica, se evaporaron hasta sequedad y purificaron a través de un cartucho de EFS de sílice de 2 g, eluyendo con DCM, EtOAc, MeCN y MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (60 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,78 (3H, t, J 7 Hz), 0,97-1,30 (4H, m), 1,58-1,71 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,62-2,76 (2H, m), 3,17 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, d, J 9 Hz), 7,07 (1H, d, J 9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,55 (1H, d, J 8 Hz), 7,72 (1H, d, J 8 Hz), 7,90 (1H, s), 13,0 (1H, s); CL/EM: m/z 493 [M-H]⁻, T_r 4,88 min.

25

30

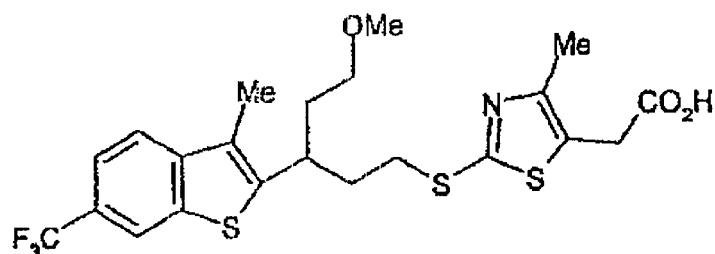
Ejemplo 52

Ácido [4-metil-2-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acético

40

45

50



55

60

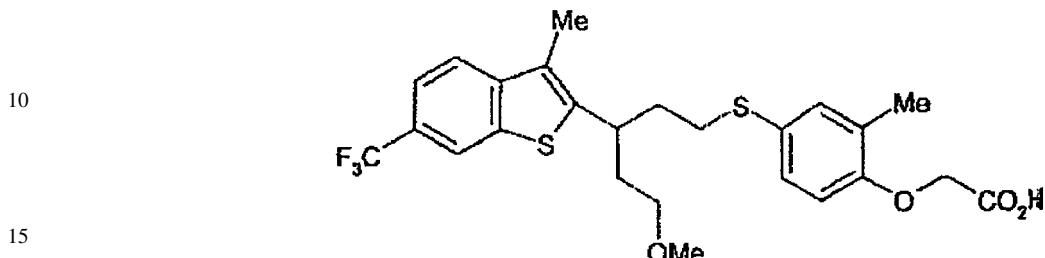
A una solución de [4-metil-2-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}tio)-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (60 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Despues de agitar durante 2,5 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (49 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 1,74 (1H, m), 1,94-2,08 (2H, m), 2,17 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,94-3,04 (2H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,25 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,72 (2H, s), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,90 (1H, d, J 8 Hz), 8,40 (1H, s), 12,7 (1H, s); CL/EM: m/z 504 [M+H]⁺, T_r 3,99 min.

65

Ejemplo 53

Ácido {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)acético

5



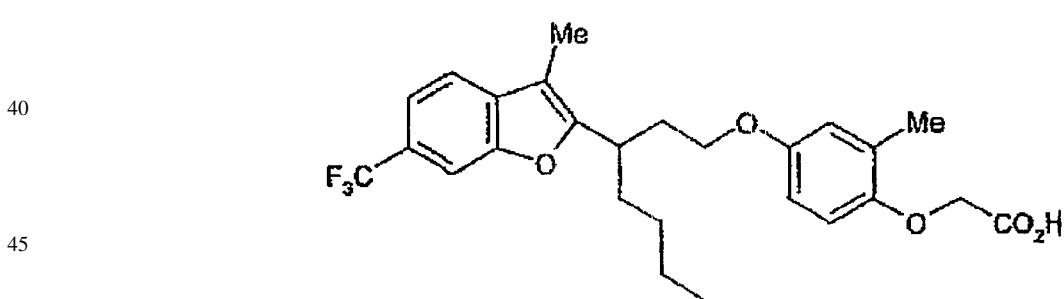
20 A una solución de {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)acético]acetato de etilo (75 mg, 0,14 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (70 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 1,70 (1 H, m), 1,82 (1H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,65-2,81 (2H, m), 3,08 (1 H, m), 3,15 (3H, s), 3,22 (1 H, m), 3,57 (1H, m), 4,67 (2H, s), 6,74 (1 H, dm J 8 Hz), 7,10 (1 H, d, J 8 Hz), 7,10 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, J 8 Hz), 7,90 (1 H, d, J 8 Hz), 8,39 (1 H, s), 13,0 (1 H, s); CL/EM: m/z 511 [M-H]⁻, T_r 4,48 min.

25

Ejemplo 54

Ácido {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)acético]

35



50 A una solución de {[2-metil-4-({5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil}oxi)acético]acetato de etilo (51 mg, 0,10 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (45 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 1,79 (1 H, m), 1,91 (1 H, m), 2,07 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,10 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,11 (1 H, m), 3,16 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,57 -3,70 (2H, m), 3,85 (1 H, m), 4,57 (2H, s), 6,58 (1 H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,66 (1 H, d, J 8 Hz), 6,67 (1H, d, J 3 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 8,40 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 495 [M-H]⁻, T_r 4,25 min.

55

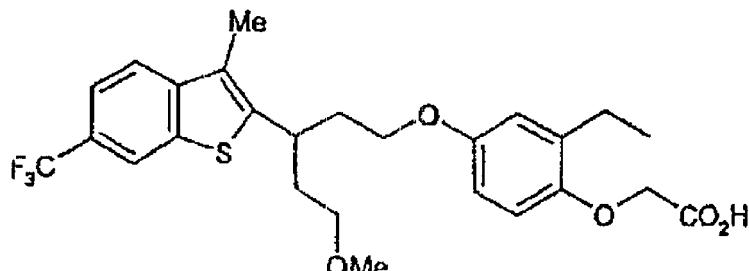
60

65

Ejemplo 55

Ácido {[2-ethyl-4-((5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil)oxi)fenil]oxi]acético

5



10

15

20 A una solución de {[2-ethyl-4-((5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil)oxi)fenil]oxi} acetato de etilo (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (38 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 1,07 (3H, t, J 7 Hz), 1,79 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,51 (2H, c, J 7 Hz), 3,11 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 3,85 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,59 (1 H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,65 (1 H, d, J 3 Hz), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 7,65 (1H, d, J 8 Hz), 7,86 (1H, d, J 8 Hz), 8,40 (1H, s), 12,9 (1H, s); CL/EM: m/z 509 [M-H]⁻, T_r 4,29 min.

25

Ejemplo 56

Ácido {[2-metil-4-[-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]tio]fenil]oxi]acético

30

35

40



45

50 A una solución de [(2-metil-4-[-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]tio]fenil]oxi] acetato de etilo (70 mg, 0,14 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (56 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,50 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,02 (1 H, m), 2,13 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,94 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,99 (1H, m), 6,77 (1H, d, J 8 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8 Hz, 2 Hz), 7,20 (1H, d, J 2 Hz), 7,68 (1 H, d, J 8 Hz), 7,91 (1 H, d, J 8 Hz), 8,41 (1 H, s), CO₂H no observado; CL/EM: m/z 511 [M-H]⁻, T_r 4,75 min.

55

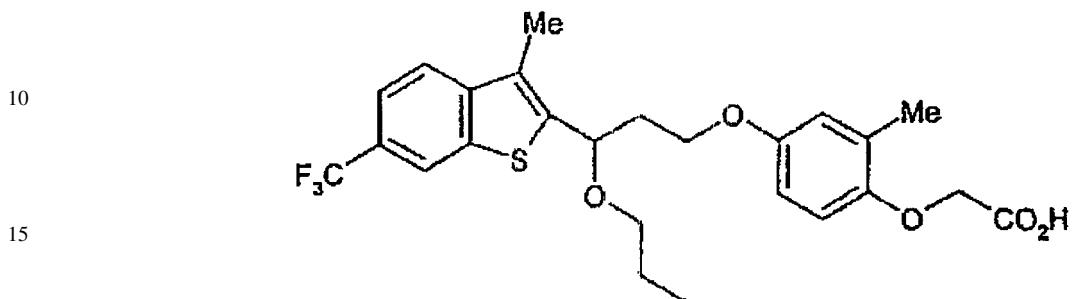
60

65

Ejemplo 57

Ácido [(2-metil-4-{-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]oxi}fenil)oxi]acético

5



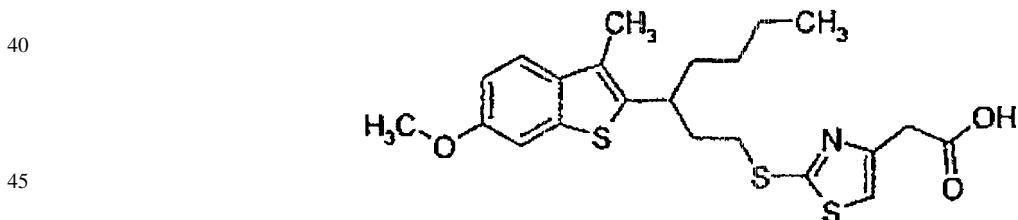
20

A una solución de [(2-metil-4-{-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]oxi}fenil)oxi]acetato de etilo (70 mg, 0,14 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se filtraron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (60 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J 7 Hz), 1,51 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,59 (2H, s), 5,07 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J 8 Hz, 3 Hz), 6,72 (1H, d, J 8 Hz), 6,74 (1H, d, J 3 Hz), 7,68 (1H, d, J 8 Hz), 7,92 (1H, d, J 8 Hz), 8,43 (1H, s), O₂H no observado; CL/EM: m/z 495 [M-H]⁺, T_r 4,52 min.

30

Ejemplo 58

35 Ácido [2-{-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}tio]-1,3-tiazol-4-il]acético (isómero 1)



50

A una solución de [2-{-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}tio]-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (isómero 1) (69 mg) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó, se añadió agua (2 ml), seguido por unas pocas gotas de HCl 2M, después la solución se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera, se separaron, se secaron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron. El producto se aisló tras liofilizar con 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 gotas) en forma de un aceite amarillo (55 mg). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 12,44 (1H, s), 7,55 (1H, d, J 8,9 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 7,35 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J 8,9, J 2,3 Hz), 3,80 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,31-3,22 (1H, m), 3,14-2,94 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,15-1,03 (1H, m), 1,97-1,85 (1H, m), 1,77-1,65 (1H, m), 1,57-1,45 (1H, m), 1,33-1,04 (4H, m), 0,80 (3H, m). CL/EM: m/z 550 [M+H]⁺, m/z 548 [M-H]⁺, T_r 4,13 min.

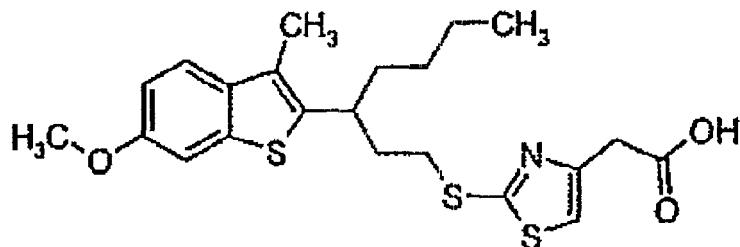
60

65

Ejemplo 59

Ácido {[2-({-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético (isómero 2)}

5



10

15

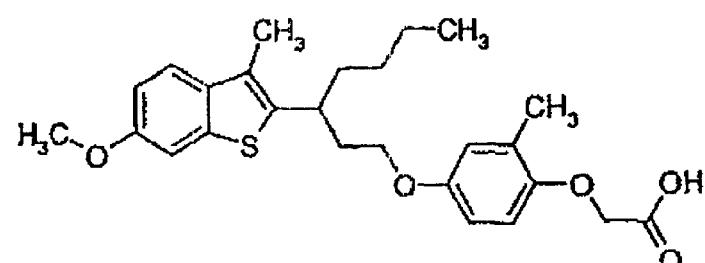
Este compuesto se preparó a partir de [2-({-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 58. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 12,44 (1H, s), 7,55 (1H, d, J 8,9 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 7,35 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J 8,9, J 2,3 Hz), 3,80 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,31-3,22 (1H, m), 3,14-2,94 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,97-1,85 (1H, m), 1,77-1,65 (1H, m), 1,57-1,45 (1H, m), 1,33-1,04 (4H, m), 0,80 (3H, m). CL/EM: m/z 550 [M+H] $^+$, m/z 548 [M-H] $^-$, T_r 4,13 min.

25

Ejemplo 60

Ácido {[2-metil-4-({-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético (isómero 1)

30



35

40

Este compuesto se preparó a partir de {[2-metil-4-({-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]acetato de etilo (isómero 1) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 58. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 13,20-12,85 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J 8,8, 2,3 Hz), 6,69 (1H, d, J 3,7 Hz), 6,67 (1H, J 9,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J 2,8, 8,8 Hz), 4,56 (2H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,65-3,58 (1H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,11 (1H), 1,86-1,68 (2H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,37-1,07 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 457 [M+H] $^+$, m/z 455 [M-H] $^-$, T_r 4,52 min.

50

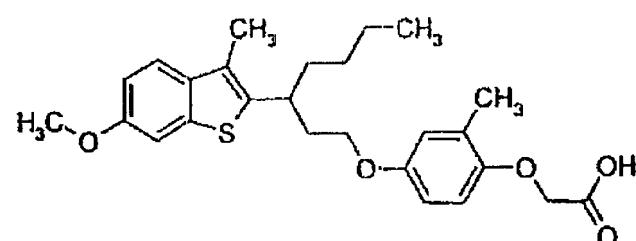
Ejemplo 61

Ácido {[2-metil-4-({-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]oxi}acético (isómero 2)

55

60

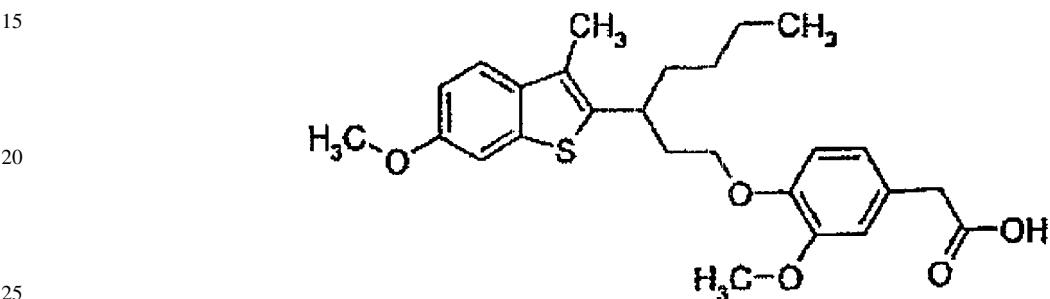
65



Este compuesto se preparó a partir de {[2-metil-4-(-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil}oxi}acetato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 58. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 13,20-12,85 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J 8,8, 2,3 Hz), 6,69 (1H, d, J 3,7 Hz), 6,67 (1H, J 9,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J 2,8, 8,8 Hz), 4,56 (2H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,65-5,58 (1H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,11 (1H), 1,86-1,68 (2H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,37-1,07 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 457 [M+H] $^+$, m/z 455 [M-H] $^-$, T_r 4,52 min.

10 Ejemplo 62

Ácido [4-(-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acético (isómero 1)

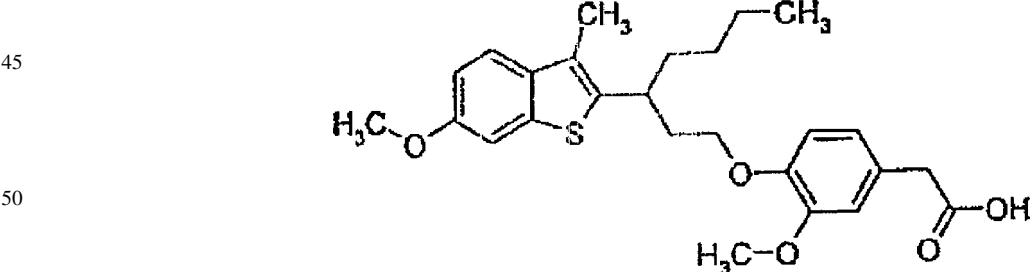


30 Este compuesto se preparó a partir de [4-(-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo (isómero 1) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 58. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J 8,8, 2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J 1,5 Hz), 6,74 (1H, J 8,3 Hz), 6,66 (1H, dd, J 1,5, J 8,3 Hz), 3,90-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,71-3,64 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,45-3,37 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,17-2,11 (1H, m), 1,89-1,70 (2H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,37-1,07 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 457 [M+H] $^+$, m/z 455 [M-H] $^-$, T_r 3,94 min.

35

Ejemplo 63

40 Ácido [4-(-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acético (isómero 2)

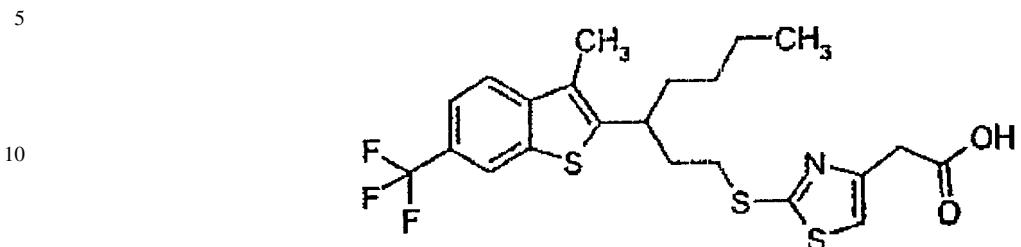


55

Este compuesto se preparó a partir de [4-(-3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)-3-(metiloxi)fenil]acetato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 58. RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J 8,8, 2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J 1,5 Hz), 6,74 (1H, J 8,3 Hz), 6,66 (1H, dd, J 1,5, J 8,3 Hz), 3,90-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,71-3,64 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,45-3,37 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,17-2,11 (1H, m), 1,89-1,70 (2H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,37-1,07 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 457 [M+H] $^+$, m/z 455 [M-H] $^-$, T_r 3,94 min.

65

Ejemplo 64

Ácido [2-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético (isómero 1)

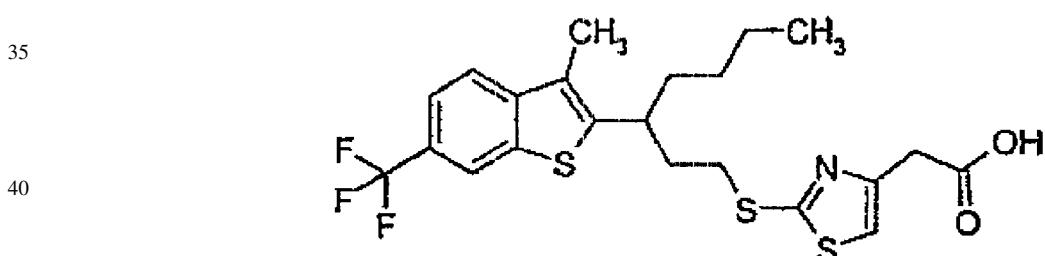
A una solución de [2-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (isómero 1) (71 mg) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó, se añadió agua (2 ml), seguido por unas pocas gotas de HCl 2M, después la solución se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera, se separaron, se secaron mediante una frita hidrofóbica y se evaporaron. El producto se aisló tras liofilizar con 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 gotas) en forma de un aceite amarillo (66 mg).

20

25

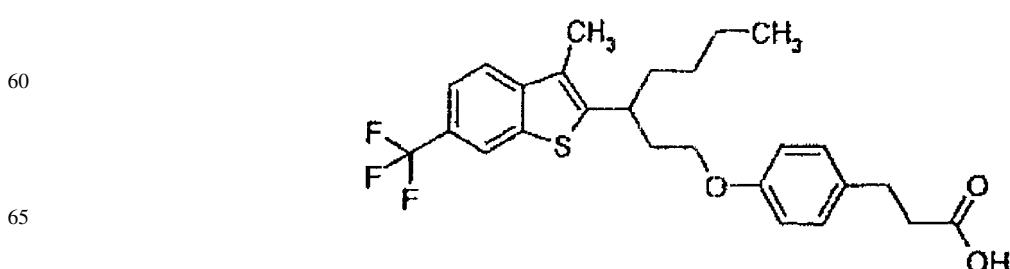
RMN 1 H (400 MHz; DMSO-d₆) δ : 12,43 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,6, J 1,1 Hz), 7,35 (1 H, s), 3,56 (2H, s), 3,44-3,35 (1H, m), 3,15-2,98 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,21-2,09 (1H, m), 2,03-1,89 (1 H, m), 1,83-1,71 (1 H, m), 1,62-1,49 (1 H, m), 1,36-1,01 (4H, m), 0,80 (3H, m). CL/EM: m/z 488 [M+H]⁺, m/z 486 [M-H]⁻, T_r 4,30 min.

Ejemplo 65

Ácido [2-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acético (isómero 2)

Este compuesto se preparó a partir de [2-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}tio)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 64. RMN 1 H (400 MHz; DMSO-d₆) δ : 12,43 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J 8,6 Hz), 7,67 (1 H, dd, J 8,6, J 1,1 Hz), 7,35 (1 H, s), 3,56 (2H, s), 3,44-3,35 (1H, m), 3,15-2,98 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,21-2,09 (1H, m), 2,03-1,89 (1 H, m), 1,83-1,71 (1 H, m), 1,62-1,49 (1 H, m), 1,36-1,01 (4H, m), 0,80 (3H, m). CL/EM: m/z 488 [M+H]⁺, m/z 486 [M-H]⁻, T_r 4,30 min

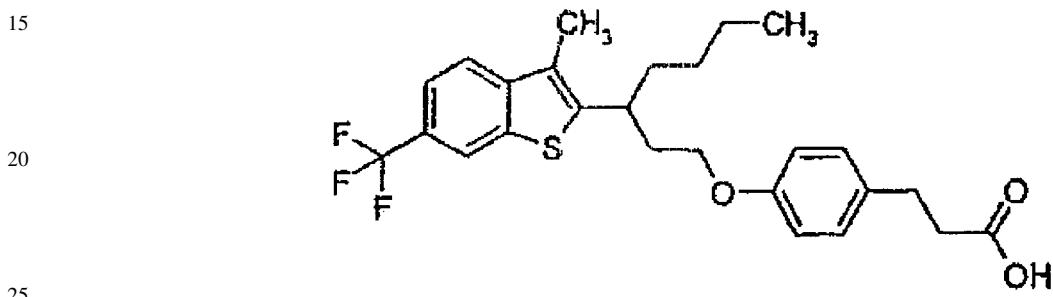
Ejemplo 66

Ácido 3-[4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoico (isómero 1)

Este compuesto se preparó a partir de 3-[4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoato de etilo (isómero 1) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 64. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 12,08 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (1 H, dd, J 8,3, J 1,0 Hz), 7,07 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J 8,6 Hz), 3,92-3,84 (1 H, m), 3,69-3,60 (1 H, m), 3,54-3,43 (1 H, m), 2,71 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,45 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,26 (3 H, s), 2,26-2,14 (1 H, m), 1,95-1,75 (2H, m), 1,68-1,54 (1 H, m), 1,36-1,05 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 496 [M+NH₄]⁺, m/z 477 [M-H]⁻, T_r 4,44 min.

10 Ejemplo 67

Ácido 3-[4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoico (isómero 2)

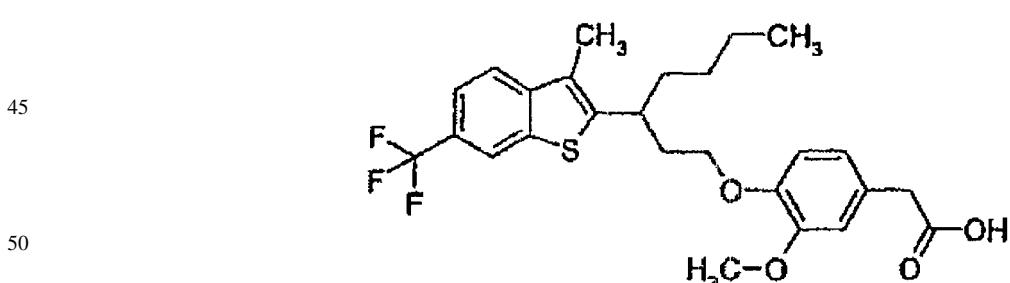


Este compuesto se preparó a partir de 3-[4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 64. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 12,08 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (1 H, dd, J 8,3, J 1,0 Hz), 7,07 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J 8,6 Hz), 3,92-3,84 (1 H, m), 3,69-3,60 (1 H, m), 3,54-3,43 (1 H, m), 2,71 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,45 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,26 (3 H, s), 2,26-2,14 (1 H, m), 1,95-1,75 (2H, m), 1,68-1,54 (1 H, m), 1,36-1,05 (4H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 496 [M+NH₄]⁺, m/z 477 [M-H]⁻, T_r 4,44 min.

35 Ejemplo 68

Ácido 3-[3-(metiloxi)-4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoico (isómero 1)

40



55 Este compuesto se preparó a partir de [3-(metoxi)-4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]acetato de etilo (isómero 1) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 64. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ: 12,28 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J 8,3 Hz), 6,84 (1 H, s), 6,74 (1 H, d, J 8,0 Hz), 6,66 (1 H, d, J 8,0 Hz), 3,93-3,84 (1 H, m), 3,73 (3H, s), 3,73-3,61 (1H, m), 3,57-3,46 (1 H, m), 3,44 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,28-1,15 (1 H, m), 1,96-1,77 (2H, m), 1,68-1,54 (1 H, m), 1,37-1,17 (3H, m), 1,17-1,04 (1 H, m), 0,81 (3H, m), CL/EM: m/z 512 [M+NH₄]⁺, m/z 493 [M+HCO₂]⁻, T_r 4,20 min.

65

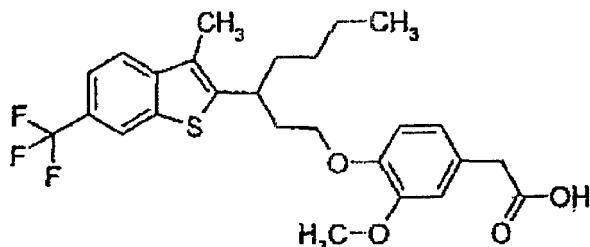
Ejemplo 69

Ácido 3-[3-(metiloxi)-4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]propanoico (isómero 2)

5

10

15



Este compuesto se preparó a partir de [3-(metoxi)-4-({-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil}oxi)fenil]acetato de etilo (isómero 2) mediante el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 64, excepto porque se requirió una etapa de purificación adicional mediante NH_2 -EFS (1 g; eluyente: MeOH, MeOH + ácido fórmico al 5%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,28 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,85 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,84 (1H, s), 6,74 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J 8,0 Hz), 3,93-3,84 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,73-3,61 (1H, m), 3,57-3,46 (1H, m), 3,44 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,28-1,15 (1H, m), 1,96-1,77 (2H, m), 1,68-1,54 (1H, m), 1,37-1,17 (3H, m), 1,17-1,04 (1H, m), 0,81 (3H, m). CL/EM: m/z 512 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, m/z 493 [$\text{M}+\text{HCO}_2$] $^-$, T_r 4,20 minutos.

25

Ensayos de unión y de transfección

Ensayo de unión:

30

35

40

45

50

55

60

65

Se analizó la capacidad de los compuestos para unirse a los receptores PPAR γ , PPAR α o PPAR δ usando un Ensayo de centelleo por proximidad (SPA). El dominio de unión del ligando de PPAR (DUL) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión con cola de poliHis y se purificó. A continuación se incubaron las esferas con una cantidad constante del radiolíngido adecuado (5-{4-[2-(metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977) para PPAR γ y GW 2433 marcado (véase Brown, P. J y col., chem. Biol., 4, 909-918 (1997), para la estructura y síntesis de este ligando) para PPAR α y PPAR δ) y concentraciones variables del compuesto problema y, tras el equilibrio, se midió la radioactividad unida a las esferas mediante un contador de centelleo. La cantidad de unión inespecífica, evaluada mediante los pocios control que contienen 50 μM del correspondiente ligando no marcado, se restó de cada punto de dato. Para cada compuesto analizado se construyeron gráficos de la concentración de ligando frente a las CPM de radiolíngido unido y se estimaron los valores de K_i aparentes a partir del ajuste no lineal por mínimos cuadrados de los datos suponiendo una unión competitiva simple. Los detalles de este ensayo se han publicado en otros lugares (véase Blanchard, S. G. y col. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem., 257, 112-119 (1998)).

Ensayo de transfección:

Se realizó el cribado de los compuestos para determinar la potencia funcional en ensayos de transfección transitoria en células CV-1 para determinar su capacidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). se usó un sistema de receptor químico previamente establecido para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos del receptor sobre el mismo gen diana y para prevenir la activación del receptor endógeno que puede complicar la interpretación de los resultados. Véase, por ejemplo, Lehman, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkinson, W. O.; Willson, T.M.; Kliewer, S.A. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), J. Biol. Chem., 270, 12953-6 (1995). Los dominios de unión al ligando para PPAR α , PPAR γ y PPAR δ murinos y humanos se condensaron, cada uno de ellos, con el dominio de unión al ADN de GAL4 del factor de transcripción de levaduras. Las células CV-1 se transfecionaron de forma transitoria con vectores de expresión para las respectivas quimeras de PPAR, junto con un constructo indicador que contenía cinco copias del sitio de unión en ADN de GAL4 que estimula la expresión de la fosfatasa alcalina secretada por la placenta (SPAP) y la beta galactosidasa. Tras 16 horas, se cambió el medio a medio DME suplementado con suero bovino fetal al 10% deslipidado y el compuesto problema a la concentración adecuada. Tras 24 horas adicionales, se prepararon extractos celulares y se analizaron para determinar la actividad de la fosfatasa alcalina y de β -galactosidasa. La actividad de fosfatasa alcalina se corrigió para la eficacia de la transfección usando la actividad de la β -galactosidasa como patrón interno (véase, por ejemplo, Kliewer, S.A. y col., Cell 83, 813-819 (1995)). En el ensayo del PPAR γ se usó como control positivo rosiglitazona (BRL 49653). El control positivo en los ensayos con PPAR α fue ácido 2-4[2-(3-[4-trifluorofenil]-1-heptilureido)etil]-fenoxi-(2-metil propiónico (documento WO 97/36579)). El control positivo en los ensayos con PPAR δ fue ácido 2-{2-metil-4-[({4-metil-2-{trifluorometil)fenil-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi}acético (documento WO 01/00603). El control positivo fue (5-{4-[2-(metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]bencil}-tiazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem. 1994, 37 (23), 3977), para PPAR γ .

ES 2 317 192 T3

Todos los ejemplos anteriores de ácidos mostraron una activación de al menos un 50% de PPAR δ con respecto al control positivo a concentraciones de 10^{-7} M o inferiores.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

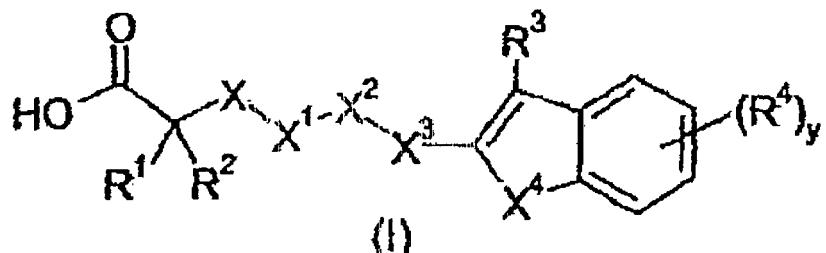
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (i) o su sal, solvato o éster de alquilo C_{1-6} farmacéuticamente aceptable,

5



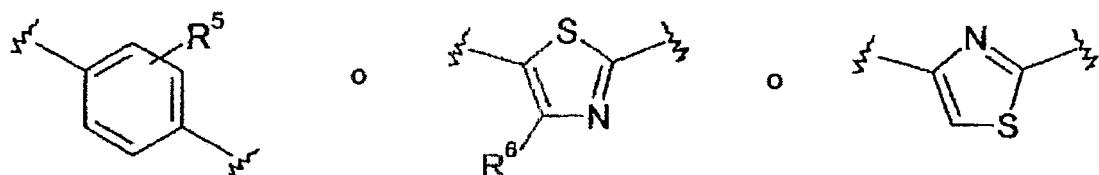
en la que:

20 R^1 y R^2 representan, de forma independiente H o alquilo C_{1-3} ;

X representa O, CH_2 o un enlace (es decir, está ausente);

25 X^1 representa:

25



en los que R^6 representa H, alquilo C_{1-6} , halógeno, -O-alquilo C_{1-3} , CF_3 ;

35 R^6 representa alquilo C_{1-3} o H-,

X^2 es O o S;

40 X^3 es $-(CH_2)_n-CH(R^7)-$ o $CH_2-CH=CH-$

en la que n es 0, 1 ó 2; R^7 representa H o alquilo C_{1-6} y la cadena de alquilo está interrumpida opcionalmente por uno o más átomos de O;

45 X^4 es S u O;

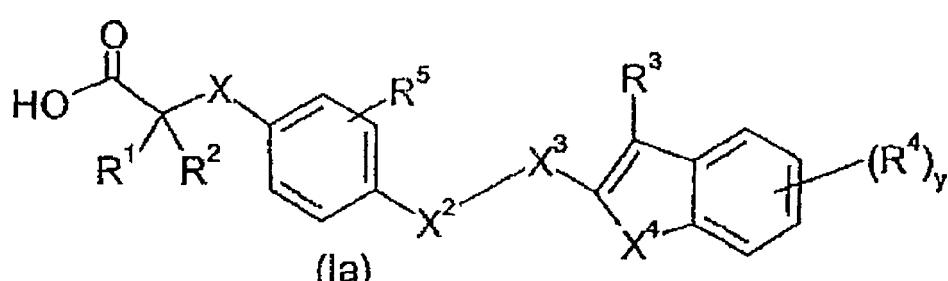
R^3 representa H o alquilo C_{1-6} ;

50 R^4 representa H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , halógeno o O-alquilo C_{1-3} ;

50 y es 0, 1, 2, 3 ó 4.

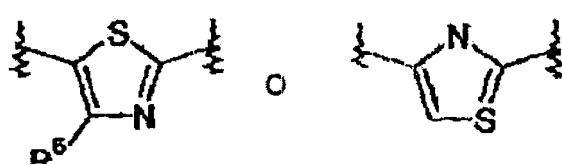
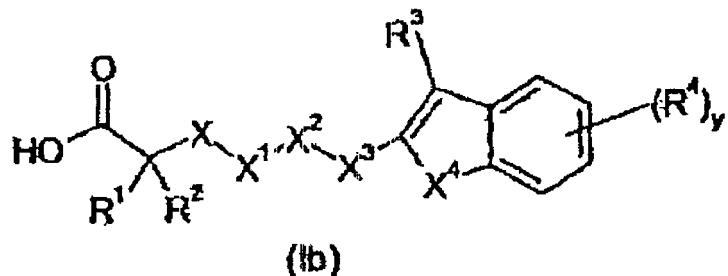
2. Un compuesto de Fórmula (Ia) o su sal, solvato o éster de alquilo C_1 -farmacéuticamente aceptable:

55



en la que X representa O, CH_2 , o un enlace (es decir, está ausente), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 y X^3 , e y son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de Fórmula (Ib) o su sal, solvato o éster de alquilo C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable:



en la que X es un enlace (es decir, está ausente), X², X³, X⁴, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se ha definido en la reivindicación 1.

- 30 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que cada R¹ y R² son, de forma independiente, H o metilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ y R² son ambos H o ambos metilo.
- 35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ y R² son ambos H.
7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que X² es O o S.
8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que X³ es -(CH₂)_n-CH(R⁷), en el que n es 0, 1, ó 2, y R⁷ es alquilo C₁₋₄, (metiloxi)etil propiloxi o H.
- 40 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que n es 1, ó 2.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que n es 2.
- 45 11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en el que R³ es CH₃ o H.
12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, en el que y es 0 ó 1.
- 50 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que y es 1.
14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, en el que R⁴ es -CH₃, CF₃, OCH₃, o halógeno.
- 55 15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 seleccionado de:

Ácido [(4-{{3-(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil}tio}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{{3-(6-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)propil}tio}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido {[2-metil-4-{{3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio}fenil]oxi}acético

Ácido {[2-ethyl-4-{{3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio}fenil]oxi}acético

Ácido {[4-{{3-[3-ethyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]propil}tio}-2-metilfenil]oxi}acético

ES 2 317 192 T3

Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-ethyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}acético
5 Ácido {[2-ethyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}acético
10 Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}propanoico
15 Ácido {[4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)-2-(trifluorometil)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-((2E)-3-[3-methyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]-2-propen-1-yl}oxy)fenyl]oxy}acético
20 Ácido 2-[(4-{{3-(6-bromo-3-methyl-1-benzotien-2-yl)propyl}oxy}-2-methylfenyl)oxy]-2-methylpropanoico
Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}propanoico
25 Ácido 2-methyl-2-{{2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]propyl}oxy)fenyl]oxy}propanoico
Ácido {[2-methyl-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
30 Ácido {[2-(trifluorometil)-4-({3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
35 Ácido {[2-ethyl-4-({3-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)fenyl]oxy}acético
40 Ácido [4-methyl-2-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)-1,3-tiazol-5-yl]acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)fenyl]oxy}acético
45 Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]hexyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
50 Ácido [4-methyl-2-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1,3-tiazol-5-yl]acético
Ácido {[2-methyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
55 Ácido {[2-ethyl-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)fenyl]oxy}acético
Ácido [4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1-phenyl]acético
60 Ácido 3-[4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1-phenyl]propanoico
Ácido [3-chloro-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1-phenyl]acético
65 Ácido [3-(methylsulfonyl)-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1-phenyl]acético
Ácido 3-[3-(methylsulfonyl)-4-({3-[3-methyl-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-yl]heptyl}oxy)-1-phenyl]propanoico

ES 2 317 192 T3

Ácido [2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tio)-1,3-tiazol-4-il]acético

Ácido [(4-{3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

5 Ácido [(4-{3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{3-[3-ethyl-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

10 Ácido [(4-{3-(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{3-(6-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

15 Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]heptil]tio)fenil]oxi}acético

Ácido (2-{3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético

20 Ácido [(4-{3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]oxi}-2-metilfenil)oxi]acético

Ácido [(4-{3-(3,6-dimetil-1-benzofuran-2-il)heptil]tio}-2-metilfenil)oxi]acético

25 Ácido [4-metil-2-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil]tio}-1,3-tiazol-5-il]acético

Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil]oxi)fenil]oxi}acético

30 Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]heptil]tio)fenil]oxi}acético

Ácido [4-metil-2-(5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil]tio)-1,3-tiazol-5-il]acético

35 Ácido {[2-metil-4-(5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil]tio)fenil]oxi}acético

Ácido {[2-ethyl-4-(5-(metiloxi)-3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]pentil]tio)fenil]oxi}acético

40 Ácido [(2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]tio)-fenil)oxi]acético

Ácido [(2-metil-4-(3-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-3-(propiloxi)propil]oxi)fenil]oxi]acético

45 Ácido [2-(3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil]tio)-1,3-tiazol-4-il]acético

Ácido {[2-metil-4-(3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)fenil]oxi}acético

50 Ácido [4-(3-[3-metil-6-(metiloxi)-1-benzotien-2-il]heptil]oxi)-3-(metiloxi)fenil]acético.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para usar en terapia.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-16.

55 18. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección de PPARh.

60 19. Uso de acuerdo con las reivindicación 18, en el que la enfermedad o afección mediada por PPARh es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, anorexia bulimia y anorexia nerviosa.