



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-006709-00008-0000

Fecha: 2013-05-17 16:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-122445-00000-0000

Fecha: 2013-05-17 16:27:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

## SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO \_\_\_\_\_ COMPUESTOS CICLICOS FUSIONADOS

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_ TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO \_\_\_\_\_ OSAKA, JAPON

74. APODERADO \_\_\_\_\_ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5</div> <div></div> <div>No. 13-122445- -00000-0000</div> <div>Fecha: 2013-05-17 16:27:45    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 411 PRESENTACION    Folios: 119</div> | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div></div> <div>No. 09-006709- -00008-0000</div> <div>Fecha: 2013-05-17 16:27:44    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 851 DIVISIONAL    Folios: 119</div> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

|                                   |                                                                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular                                 | Ciudad            |
| Japón                             | 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón | Osaka             |
| Dirección electrónica             |                                                                   | No. Fax           |
| clientes@cavelier.com             |                                                                   | 2 11 86 50        |
|                                   |                                                                   | Número telefónico |
|                                   |                                                                   | 3 47 36 11        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

|                       |            |                   |
|-----------------------|------------|-------------------|
| Dirección y domicilio |            | Ciudad            |
| Carrera 4ª No. 72 –35 |            | Bogotá            |
| Dirección electrónica | No. Fax    | Número telefónico |
| cavelier@cavelier.com | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

DIVISION

Expediente : **09.006.709**  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

FUSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

5.

Comprobante de Pago No. 13-0043154

Comprobante de Pago No. 13-0046226

Fecha: 2013/05/08

Fecha: 2013/05/14

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$270.000.

☒

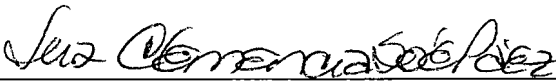
Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

|                            |                                                                                      |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Firma                   |                                                                                      |
| Nombre y apellidos         | Firma                                                                                |
| LUZ CLEMENCIA DE PAEZ      |  |
| C.C. 35.456.344 de Usaquén | Tarjeta Profesional 23.555                                                           |

**NOTA:** Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 09.006.709. **La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 2569 notificado por fijación en lista del 19 de febrero de 2013.** Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de enero de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 27 de junio de 2006.

**Nota:** La copia básica original se encuentra en el expediente No. 09.006.709.

## COMPUESTOS CÍCLICOS FUSIONADOS

### Campo de la Invención

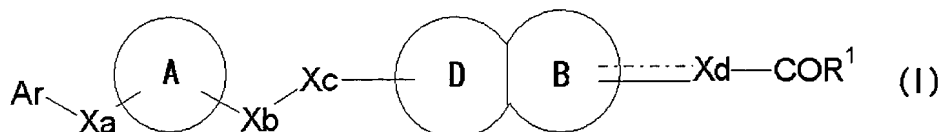
La presente invención se refiere a nuevos compuestos cíclicos fusionados que presentan una acción moduladora de la función del receptor GPR40.

### Antecedentes de la Invención

Como agonistas del receptor GPR40 útiles como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares, se han informado los siguientes compuestos.

(1) La WO2004/041266 revela un regulador de la función del receptor GPR40 que comprende un compuesto con un anillo aromático y un grupo capaz de liberar cationes.

(2) La WO2004/106276 revela un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



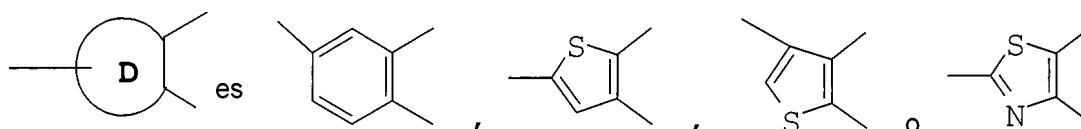
donde

Ar es un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido (el anillo no debe ser tiazol, oxazol, imidazol ni pirazol);

Xa y Xb son cada uno un enlace o un espaciador que presenta 1 a 5 átomos en la cadena principal;

Xc es O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

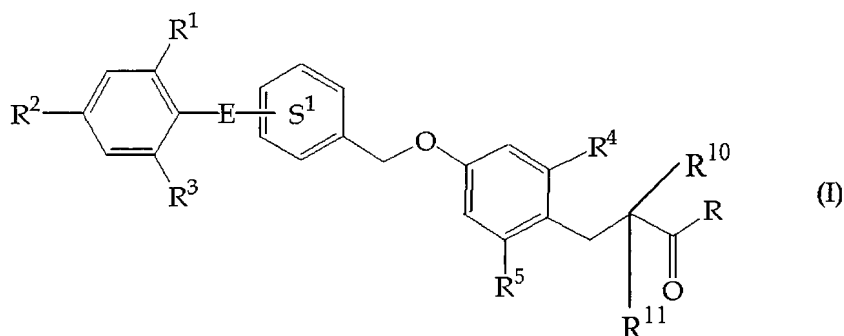


el anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros;

Xd es un enlace, CH o CH<sub>2</sub>; y

R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido.

(3) la WO2005/063729 revela un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



donde

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido;

$R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ;

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido;

$R^2$  es un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

E es un enlace, un grupo alquileo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido,  $-W^1-O-W^2-$ ,  $-W^1-S-W^2-$  o  $-W^1-N(R^6)-W^2-$  (donde  $W^1$  y  $W^2$  son cada uno un enlace o un grupo alquileo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido); y

el anillo  $S^1$  está opcionalmente además sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;

con la condición que  $R^1$  y  $R^3$  no deben ser simultáneamente H.

Sin embargo, en ninguno de estos documentos se revelan concretamente los compuestos de la presente invención.

Como compuestos de dihidrobenzofurano útiles como intermediarios de síntesis, se han informado los siguientes compuestos.

(1) la WO2004/106276 revela (6-hidroxilo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 revela la resolución óptica del 7-metoxi-3-(carboximetil)-2,3-dihidrobenzofurano.

(3) WO01/14358 revela la resolución óptica del 3-(carboximetil)-2,3-dihidrobenzofurano.

### **Descripción de la Invención**

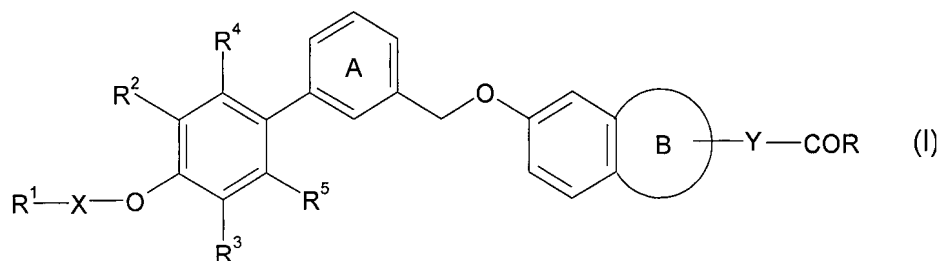
La presente invención tiene como objetivo proveer nuevos compuestos cíclicos fusionados que presentan una acción moduladora del receptor GPR40, que son útiles como secretagogos de insulina, o como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Los presentes autores de la invención han efectuado intensivamente diversos estudios y han encontrado que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) inesperadamente tienen una mayor actividad agonista del receptor GPR40, ofrecen propiedades superiores como productos farmacéuticos, tales como estabilidad y similares,

presentan una toxicidad particularmente reducida y muestran buenas propiedades farmacocinéticas, tales como sustentabilidad en sangre y similares, basadas en la estructura química específica de las mismas, y por lo tanto pueden ser agentes farmacéuticos seguros y útiles para la profilaxis o el tratamiento de patologías o enfermedades relacionadas con el receptor GPR40 en mamíferos, que resultaron en la concreción de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

$R^1$  es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopianilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo hidrocarbonado divalente;

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

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxilo;

el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros;

Y es un enlace o  $CH_2$ ; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo (abreviado en adelante como compuesto (I));

[2] el compuesto (I) donde  $R^1$  es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente);

[3] el compuesto del antes mencionado [2], donde  $R^6$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

[4] el compuesto (I) donde X es un grupo alquileo  $C_{1-6}$ ;

[5] el compuesto (I) donde  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

[6] el compuesto (I) donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

[7] el compuesto (I) donde el anillo A es un anillo bencénico no sustituido;

[8] el compuesto (I) donde el anillo B es tetrahydrofurano;

[9] el compuesto (I) donde Y es CH<sub>2</sub>;

[10] el compuesto (I) donde R es un grupo hidroxilo;

[11] el compuesto (I) que se selecciona de

ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxio-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirano-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]-bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético, y

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético;

[12] un profármaco del compuesto (I);

[13] un modulador de la función del receptor GPR40 que comprende el compuesto (I) o un profármaco del mismo;

[14] un agente farmacéutico que comprende el compuesto (I) o un profármaco del mismo;

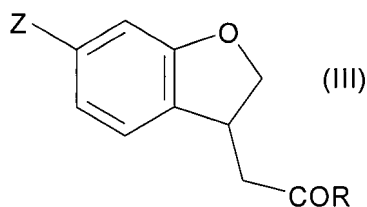
[15] el agente farmacéutico del antes mencionado [14], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes;

[16] un método para la profilaxis o el tratamiento de diabetes en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (I) o un profármaco del mismo al mamífero;

[17] uso del compuesto (I) o un profármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes;

[18] ácido (6-hidroxio-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-acético o una sal del mismo;

[19] un método de producción de una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (III):

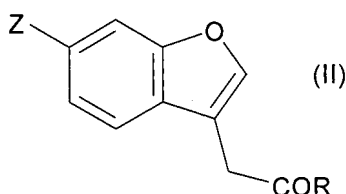


donde

Z es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal de los mismos (abreviado en adelante como compuesto (III)), que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II):



en donde cada símbolo es como se definió antes,  
o una sal del mismo (abreviado en adelante como compuesto (II)) a una reacción de reducción asimétrica;  
y similares.

Los compuestos de la presente invención presentan una mayor actividad agonista del receptor GPR40, ofrecen propiedades superiores como productos farmacéuticos, tal como estabilidad y similares, presentan una toxicidad particularmente reducida y muestran buenas propiedades farmacocinéticas, tales como sustentabilidad en sangre y similares, y por lo tanto pueden ser seguros y útiles para la profilaxis o el tratamiento de patologías o enfermedades relacionadas con el receptor GPR40 en mamíferos.

#### **Descripción Detallada de la Invención**

A menos que se especifique de otra manera, como "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo cicloalquilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido" y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como el "grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo arilo C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares. El arilo C<sub>6-14</sub> puede ser parcialmente saturado, y como arilo C<sub>6-14</sub> parcialmente saturado, por ejemplo, pueden mencionarse tetrahidronaftilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como el "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, bencilo, fenotilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenililmetilo, 3-bifenililmetilo, 4-bifenililmetilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo hidroxio opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un "grupo hidroxio", un "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido", un "grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido" y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi y similares.

Como el "grupo heterociclilo" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo hidroxio sustituido por un "grupo heterocíclico" indicado a continuación. Como ejemplos preferidos del grupo heterociclilo pueden mencionarse tetrahidropiraniloxi, tiazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi, oxazoliloxi, tieniloxi, furiloxi y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciloxi, fenotiloxi y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "un grupo mercapto opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un "grupo mercapto", un "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo heterociclitio opcionalmente sustituido", un "grupo ariltio C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido", un "grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido" y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como “grupo heterocicliltio” en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo mercapto sustituido con un “grupo heterocíclico” indicado a continuación. Como ejemplos preferidos del grupo heterocicliltio, pueden mencionarse tetrahidropiraniltio, tiazoliltio, piridiltio, pirazoliltio, oxazoliltio, tieniltio, furiltio y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como “grupo ariltio C<sub>6-14</sub>” en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como “grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>” en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciltio, fenotiltio y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como “grupo heterocíclico” en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, uno o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, de preferencia (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (de preferencia de 5 a 10 miembros), (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 10 miembros y similares. De éstos, se prefieren un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros. De modo específico, pueden mencionarse grupos heterocíclicos aromáticos, tales como tienilo (p.ej., 2-tienilo, 3-tienilo), furilo (p.ej., 2-furilo, 3-furilo), piridilo (p.ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), tiazolilo (p.ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), oxazolilo (p.ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazinilo, pirimidinilo (p.ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), pirrolilo (p.ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p.ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (p.ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (p.ej., 1-triazolilo, 2-triazolilo), tetrazolilo, piridazinilo (p.ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), isotiazolilo (p.ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), isoxazolilo (p.ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), indolilo (p.ej., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo), 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, bencimidazolilo (p.ej., 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo), benzo[b]tienilo (p.ej., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo), benzo[b]furanilo (p.ej., 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo), quinolilo (p.ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (p.ej., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo) y similares;

grupos heterocíclicos no aromáticos, tal como pirrolidinilo (p.ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), oxazolidinilo (p.ej., 2-oxazolidinilo), imidazolinilo (p.ej., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), piperidinilo (p.ej., piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), piperazinilo (p.ej., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), morfolinilo (p.ej., 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino), tiomorfolinilo (p.ej., 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, tiomorfolino), tetrahidropiranilo y similares, y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, acetilo, isobutanoílo, isopentanoílo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-8</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo ariloxi-carbonilo C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo aralquiloxi-carbonilo C<sub>7-16</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenotiloxycarbonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo heterociclicil-carbonilo que contiene nitrógeno" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un

grupo carboxilo, un grupo alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ , un grupo ariloxi-carbonilo  $C_{6-14}$ , un grupo aralquiloxi-carbonilo  $C_{7-16}$  y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado" pueden mencionarse en la presente memoria descriptiva, el antes mencionado "grupo alquilo  $C_{1-6}$ " opcionalmente sustituido con 1 a 5 antes mencionados "átomos de halógeno". Por ejemplo, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, isobutilo, trifluorometilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado" en la presente memoria descriptiva, el antes mencionado "grupo alcoxi  $C_{1-6}$ " opcionalmente sustituido con 1 a 5 antes mencionados "átomos de halógeno". Por ejemplo, pueden mencionarse metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, trifluorometoxi y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como "grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo amino mono- o di-sustituido con el/los antes mencionados "grupo(s) alquilo  $C_{1-6}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y similares.

A menos que se especifique de otra manera, puede mencionarse como "grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, un grupo amino mono- o di-sustituido con los antes mencionados "grupos arilo  $C_{6-14}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse fenilamino, difenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como "grupo mono- o diaralquil- $C_{7-16}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, un grupo amino mono- o di-sustituido con los antes mencionados "grupos aralquilo  $C_{7-16}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse bencilamino, fenetilamino y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como "grupo N-alquil- $C_{1-6}$ -N-arilamino- $C_{6-14}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, un grupo amino sustituido con el antes mencionado "grupo alquilo  $C_{1-6}$ " y el antes mencionado "grupo arilo  $C_{6-14}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse N-metil-N-fenilamino, N-etil-N-fenilamino y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como el "grupo N-alquil- $C_{1-6}$ -N-aralquilamino- $C_{7-16}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, un grupo amino sustituido con el antes mencionado "grupo alquilo  $C_{1-6}$ " y el antes mencionado "grupo aralquilo  $C_{7-16}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse N-metil-N-bencilamino, N-etil-N-bencilamino y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como "grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino" en la presente memoria descriptiva, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados "grupos alquilo  $C_{1-6}$ ". Por ejemplo, pueden mencionarse metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como “grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupos arilo  $C_{6-14}$ ”. Por ejemplo, pueden mencionarse fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como “grupo mono- o dicioalquil- $C_{3-8}$  carbamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupos cicloalquilo  $C_{3-8}$ ”. Por ejemplo, pueden mencionarse ciclopropilcarbamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como “grupo mono- o diaralquil- $C_{7-16}$ -carbamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupos aralquilo  $C_{7-16}$ ”. Por ejemplo, pueden mencionarse bencilcarbamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como “grupo mono- o diheterocicil-carbamoilo de 5 a 7 miembros” en la presente memoria descriptiva, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con grupo(s) heterocíclico(s) de 5 a 7 miembros. Como el grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, puede mencionarse un grupo heterocíclico que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, uno o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Como ejemplos preferidos del “grupo mono- o diheterocicil-carbamoilo de 5 a 7 miembros”, pueden mencionarse 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, puede usarse como “grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo sulfamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupos alquilo  $C_{1-6}$ ”, pueden mencionarse, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, puede usarse como “grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo sulfamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupos arilo  $C_{6-14}$ ”, por ejemplo, pueden mencionarse fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, 1-naftilsulfamoilo, 2-naftilsulfamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden usarse como “grupo mono o di-aralquil- $C_{7-16}$ -sulfamoilo” en la presente memoria descriptiva, un grupo sulfamoilo mono- o di-sustituido con los antes mencionados “grupo(s) aralquilo  $C_{7-16}$ ”, por ejemplo, pueden mencionarse bencilsulfamoilo y similares.

A menos que se especifique de otra manera, como “grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido”, “grupo alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido”, “grupo alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido”, “grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido” y “grupo alquiltio  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido” en la presente memoria descriptiva pueden

mencionarse, por ejemplo, un "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>", un "grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>", un "grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>", un "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" y un "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>", cada uno de los cuales opcionalmente presenta 1 a 5 sustituyentes en posiciones sustituibles seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo hidroxilo;
- (3) un grupo amino;
- (4) un grupo nitro;
- (5) un grupo ciano;
- (6) un grupo heterocíclico (de preferencia furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-amino, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub>-amino, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo-C<sub>1-6</sub>-amino, un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub> carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil-C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril-C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;
- (7) un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-amino;
- (8) un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub>-amino;
- (9) un grupo mono- o diaralquil-C<sub>7-16</sub>-amino;
- (10) un grupo N-alquil-C<sub>1-6</sub>-N-arilamino-C<sub>6-14</sub>-amino;
- (11) un grupo N-alquil-C<sub>1-6</sub>-N-aralquilamino-C<sub>7-16</sub>-amino;
- (12) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;
- (13) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado;
- (14) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>;
- (15) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>;
- (16) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;
- (17) un grupo carboxilo opcionalmente esterificado;
- (18) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>;
- (19) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-8</sub>;
- (20) un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>;
- (21) un grupo carbamoilo;
- (22) un grupo tiocarbamoilo;
- (23) un grupo mono- o dialquilcarbamoilo-C<sub>1-6</sub>-amino;
- (24) un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub> carbamoilo;
- (25) un grupo mono- o diheterociclil-carbamoilo de 5 a 7 miembros;
- (26) un grupo alquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (p.ej., acetilamino, propionilamino) opcionalmente sustituido con grupo(s) carboxilo;

(27) un grupo ariloxi  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino, un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo y un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

(28) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino, un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo y un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

(29) un grupo heterocicliloxi;

(30) un grupo sulfamoilo;

(31) un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo;

(32) un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

(33) un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino, un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo y un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo, y similares.

Como "grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido", "grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo heterocicliloxi opcionalmente sustituido", "grupo ariloxi  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido", "grupo heterocicliltio opcionalmente sustituido", "grupo ariltio  $C_{6-14}$

opcionalmente sustituido" y "grupo aralquiltio  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido" pueden mencionarse en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, un "grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ", un "grupo arilo  $C_{6-14}$ ", un "grupo aralquilo  $C_{7-16}$ ", un "grupo heterocíclico", un "grupo heterocicliloxi", un "grupo ariloxi  $C_{6-14}$ ", un "grupo aralquilo  $C_{7-16}$ ", un "grupo heterociclitio", un "grupo ariltio  $C_{6-14}$ " y un "grupo aralquiltio  $C_{7-16}$ ", cada uno de los cuales opcionalmente tiene 1 a 5 sustituyentes en posiciones sustituibles seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo hidroxilo;
- (3) un grupo amino;
- (4) un grupo nitrilo;
- (5) un grupo ciano;
- (6) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;
- (7) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;
- (8) un grupo alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;
- (9) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitrilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino, un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alkil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo y un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

(10) un grupo ariloxi  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitrilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo- $C_{1-6}$ -amino, un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$  carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alkil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo y un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

(11) un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitrilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ -amino, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ -amino, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquiltio  $C_{1-6}$ .

<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoil-C<sub>1-6</sub>-amino, un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub> carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alkil-C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril-C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(12) un grupo heterocíclico (de preferencia furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-amino, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub>-amino, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoil-C<sub>1-6</sub>-amino, un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub> carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alkil-C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril-C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(13) un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-amino;

(14) un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub>-amino;

(15) un grupo mono- o diaralquil-C<sub>7-16</sub>-amino;

(16) un grupo N-alkil-C<sub>1-6</sub>-N-arilamino-C<sub>6-14</sub>-amino;

(17) un grupo N-alkil-C<sub>1-6</sub>-N-aralquilamino-C<sub>7-16</sub>-amino;

(18) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

(19) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

(20) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

(21) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

(22) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

(23) un grupo carboxilo opcionalmente esterificado;

(24) un grupo alkil-carbonilo C<sub>1-6</sub>;

(25) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-8</sub>;

(26) un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>;

(27) un grupo carbamoilo;

(28) un grupo tiocarbamoilo;

(29) un grupo mono- o dialquilcarbamoilo-C<sub>1-6</sub>-amino;

(30) un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub> carbamoilo;

(31) un grupo mono- o diheterociclil-carbamoilo de 5 a 7 miembros;

(32) un grupo sulfamoilo;

(33) un grupo mono o di-alkil-C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo;

(34) un grupo mono o di-aril-C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(35) un grupo alkil-C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (p.ej., acetilamino, propionilamino) opcionalmente sustituido con grupo(s) carboxilo;

(36) un grupo heterocicliloxi; y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como "grupo amino opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;
- (2) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;
- (3) un grupo alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;
- (4) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido;
- (5) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido;
- (6) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;
- (7) un grupo acilo opcionalmente sustituido;
- (8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (de preferencia furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo);
- (9) un grupo sulfamoilo;
- (10) un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo;
- (11) un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;

y similares. Cuando el "grupo amino opcionalmente sustituido" es un grupo amino sustituido con 2 sustituyentes, estos sustituyentes pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente. Como "heterociclo que contiene nitrógeno", por ejemplo, pueden mencionarse un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente contiene además 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Como ejemplos preferidos del heterociclo que contiene nitrógeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolino, tiomorfolino, tiazolidina, oxazolidina y similares.

A menos que se especifique de otra manera, pueden mencionarse como "grupo acilo opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, grupos representados por la fórmula:  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO-OR}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SOR}^7$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ ,  $-\text{CO-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$  y  $-\text{CS-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ , donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{8a}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{8a}$  pueden formar un heterociclo opcionalmente que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y similares.

Como "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno", donde  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{8a}$  forman junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede mencionarse por ejemplo, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además

de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente contiene además 1 a 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Como ejemplos preferidos del "heterociclo que contiene nitrógeno", pueden mencionarse pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolino, tiomorfolino, tiazolidina, oxazolidina y similares.

El heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente presenta 1 a 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como esos sustituyentes, pueden mencionarse un grupo hidroxí, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  y similares.

Como ejemplos preferidos del "grupo acilo opcionalmente sustituido", pueden mencionarse

- un grupo formilo;
- un grupo carboxilo;
- un grupo carbamoilo;
- un grupo alquil-carbonilo  $C_{1-6}$ ;
- un grupo alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ ;
- un grupo cicloalquil-carbonilo  $C_{3-8}$ ;
- un grupo aril-carbonilo  $C_{6-14}$ ;
- un grupo aralquil-carbonilo  $C_{7-16}$ ;
- un grupo ariloxi-carbonilo  $C_{6-14}$ ;
- un grupo aralquiloxi-carbonilo  $C_{7-16}$ ;
- un grupo mono- o dialquil- $C_{1-6}$ carbamoilo;
- un grupo mono- o diaril- $C_{6-14}$ carbamoilo;
- un grupo mono- o dicicloalquil- $C_{3-8}$  carbamoilo;
- un grupo mono- o diararalquil- $C_{7-16}$ -carbamoilo;
- un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ;
- un grupo arilsulfonilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido con grupo(s) nitro;
- un grupo heterocicil-carbonilo que contiene nitrógeno;
- un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ;
- un grupo arilsulfinilo  $C_{6-14}$ ;
- un grupo tiocarbamoilo;
- un grupo sulfamoilo;
- un grupo mono o di-alquil- $C_{1-6}$ -sulfamoilo;
- un grupo mono o di-aril- $C_{6-14}$ -sulfamoilo;
- un grupo mono o di-aralquil- $C_{7-16}$ -sulfamoilo; y similares.

Cada símbolo en la fórmula (I) se describe en detalle a continuación.

$R^1$  es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopianilo opcionalmente sustituido.

Como se utiliza aquí, como “sustituyente” para  $R^6$ , puede mencionarse un “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido”, un “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido”, un “grupo hidroxilo opcionalmente sustituido”, un “grupo amino opcionalmente sustituido”, un “grupo mercapto opcionalmente sustituido”, un “grupo ciano”, un “grupo acilo opcionalmente sustituido”, a “átomo de halógeno” y similares.

$R^6$  de preferencia es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, de mayor preferencia un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilo, etilo).

El “grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano” del “grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano opcionalmente sustituido” para  $R^1$  opcionalmente presenta 1 a 5 sustituyentes, de preferencia 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como “sustituyente”, pueden usarse aquellos ejemplificados como el sustituyentes del antes mencionado “grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido”. Cuando el “grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano” tiene dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El “sustituyente” de preferencia es un grupo hidroxilo y similares.

$R^1$  de preferencia es un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano, donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y similares, de mayor preferencia un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo), o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxilo.

Como otra realización,  $R^1$  de preferencia es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente), de mayor preferencia un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo).

X es un enlace o un grupo hidrocarbonado divalente.

Como “grupo hidrocarbonado divalente” para X, pueden mencionarse por ejemplo, un grupo hidrocarbonado de cadena divalente, un grupo hidrocarbonado cíclico divalente, un grupo hidrocarbonado cíclico de cadena divalente. De modo específico,

(1) un grupo alquileno  $C_{1-10}$  (p.ej.,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH(CH_3))_2-$ ,  $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ );

(2) un grupo alquileno  $C_{2-10}$  (p.ej.,  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ );

(3) un grupo alquinileno  $C_{2-10}$  (p.ej.,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ );

(4) un grupo cicloalquileno  $C_{3-8}$  (p.ej., 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,4-cicloheptileno, 1,5-ciclooctileno);

(5) un grupo arileno  $C_{6-14}$  (p.ej., fenileno (p.ej., 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno), naftileno (p.ej., 1,2-naftileno, 1,3-naftileno, 1,4-naftileno, 1,5-naftileno, 1,6-naftileno, 1,7-naftileno, 1,8-naftileno, 2,3-naftileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno), bifenileno

(p.ej., 2,2'-bifenileno, 3,3'-bifenileno, 4,4'-bifenileno) y similares. El arileno  $C_{6-14}$  puede estar parcialmente saturado, y como el arileno  $C_{6-14}$  parcialmente saturado, pueden mencionarse por ejemplo, tetrahidronaftileno y similares);

(6) una combinación de dos cualesquiera seleccionados de los antes mencionados (1) a (5) (p.ej., metileno-fenileno, fenileno-metileno, etileno-fenileno, fenileno-etileno, metileno-ciclohexileno, ciclohexileno-metileno, metileno-naftileno, naftileno-metileno); y similares.

X de preferencia es un enlace o un grupo alquileo  $C_{1-10}$  (de preferencia un grupo alquileo  $C_{1-6}$ , de mayor preferencia un grupo alquileo  $C_{1-3}$  de cadena recta), de mayor preferencia un grupo alquileo  $C_{1-6}$  (de preferencia un grupo alquileo  $C_{1-3}$  de cadena recta, de mayor preferencia  $-(CH_2)_3-$ ).

$R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido.

Preferentemente,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno es  
un átomo de hidrógeno;  
un átomo de halógeno; o  
un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilo),

y de mayor preferencia,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno un átomo de hidrógeno.

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxilo.

Preferentemente,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y de mayor preferencia,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno metilo.

El anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido.

El anillo A de preferencia es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos ariloxi  $C_{6-14}$  (de preferencia fenoxi);

un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$  (de preferencia fenilo); y

un grupo ariloxi  $C_{6-14}$  (de preferencia fenoxi),

de mayor preferencia un anillo bencénico que opcionalmente presenta además 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , de preferencia particular un anillo bencénico no sustituido.

El anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros.

Como “anillo de 5 a 7 miembros” para el anillo B, por ejemplo, pueden mencionarse anillos aromáticos de 5 a 7 miembros tales como un anillo bencénico, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros y similares; anillos no aromáticos de 5 a 7 miembros tales como un hidrocarburo alicíclico de 5 a 7 miembros, un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros y similares.

Como heterociclo aromático de 5 a 7 miembros, pueden mencionarse, por ejemplo, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

Como ejemplos preferidos del heterociclo aromático monocíclico, pueden mencionarse furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares.

Como hidrocarburo alicíclico de 5 a 7 miembros, puede mencionarse un hidrocarburo alicíclico saturado e insaturado que presenta 5 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un cicloalcano  $C_{5-7}$ , un cicloalqueno  $C_{5-7}$  y similares.

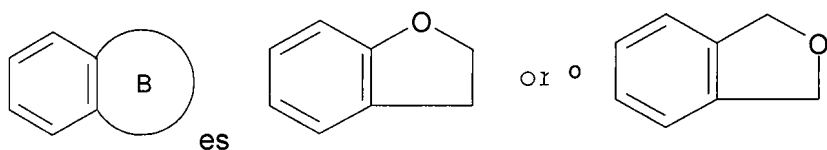
Como ejemplos preferidos del cicloalcano  $C_{5-7}$ , puede mencionarse ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y similares.

Como ejemplos preferidos del cicloalqueno  $C_{5-7}$ , puede mencionarse ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y similares.

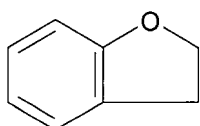
Como heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros, por ejemplo, puede mencionarse un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

Como ejemplos preferidos del heterociclo no aromático monocíclico pueden mencionarse, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolino, tiomorfolino, hexametenimina, oxazolidina, oxazolina, tiazolidina, tiazolina, imidazolidina, imidazolina, azepano, oxazepano, tetrahidropiridina, dihidropiridina y similares.

El anillo B de preferencia es un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, de mayor preferencia tetrahydrofurano. Esto es, un anillo representado por



de preferencia particular



Y es un enlace o CH<sub>2</sub>.

Y de preferencia es CH<sub>2</sub>.

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido.

Como se utiliza aquí, el "sustituyente" que es el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" opcionalmente es de preferencia un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

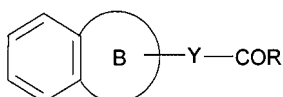
R de preferencia es

un grupo hidroxilo; o

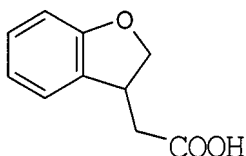
un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (de preferencia metoxi),

de mayor preferencia un grupo hidroxilo.

En la fórmula (I), la estructura parcial:



de preferencia es ácido (2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético, es decir



En especial, el compuesto (I) que presenta una estructura parcial de ácido ((3S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético presenta una excelente actividad agonista del receptor GPR40, y se prefiere.

Como ejemplos preferidos del compuesto (I), pueden mencionarse los siguientes compuestos.

[Compuesto A]

Compuesto (I) donde

R<sup>1</sup> es un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniolo, donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y similares

[R<sup>1</sup> de preferencia es un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo), o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniolo opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxilo];

X es un enlace o un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> (de preferencia un grupo alquilenilo C<sub>1-3</sub> de cadena recta);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno es

un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno; o

un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (de preferencia metilo);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (de preferencia metilo);

el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  (de preferencia un anillo bencénico no sustituido);

el anillo B es un heterociclo monocíclico no aromático de 5 a 7 miembros (de preferencia tetrahidrofurano);

Y es  $CH_2$ ; y

R es un grupo hidroxil o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$

[R de preferencia es un grupo hidroxil].

[Compuesto B]

Compuesto (I) donde

$R^1$  es un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniol, donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxil y similares.

[ $R^1$  de preferencia es un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilsulfonilo, etilsulfonilo), o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniol opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxil];

X es un enlace o un grupo alquilenol  $C_{1-6}$  (de preferencia un grupo alquilenol  $C_{1-3}$  de cadena recta);

$R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno es

un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno; o

un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilol);

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilol, etilol) opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxil

[de preferencia,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de preferencia metilol)];

el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos ariloxil  $C_{6-14}$  (de preferencia fenilol);

un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilol  $C_{6-14}$  (de preferencia fenilol); y

un grupo ariloxil  $C_{6-14}$  (de preferencia fenilol)

[el anillo A de preferencia es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , de preferencia particular un anillo bencénico no sustituido];

el anillo B es un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (de preferencia tetrahidrofurano);

Y es CH<sub>2</sub>; y

R es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>

[R de preferencia es un grupo hidroxilo].

[Compuesto C]

Compuesto (I) que se selecciona de

ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxilo-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 6),

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonilo)-propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 10),

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonilo)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 13),

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonilo)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 22),

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonilo)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 24), y

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonilo)-propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Ejemplo 26).

Como sales del compuesto (I) de la presente invención se citan, por ejemplo, sales metálicas, una sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares.

De preferencia, los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y sal de bario; sal de aluminio y similares.

Preferentemente los ejemplos de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Preferentemente los ejemplos de sales con ácido inorgánico incluye sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Preferentemente los ejemplos de sales con ácido orgánico incluye sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Preferentemente los ejemplos de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y de preferencia los ejemplos de sales con aminoácidos ácidos incluye sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De las sales antes mencionadas, son de preferencia las sales aceptables para uso farmacéutico.

El profármaco del compuesto (I) de la presente invención se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante una reacción con una enzima, ácido gástrico o similares bajo una condición fisiológica en un organismo vivo, ello significa un compuesto que se transforma en un compuesto (I) mediante una oxidación, reducción, hidrólisis enzimática y similares, o un compuesto que se transforma en un compuesto (I) mediante hidrólisis con ácido gástrico o similares.

Los ejemplos del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto donde el amino del compuesto (I) es sometido a acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto donde el amino del compuesto (I) es sometido a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahydrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación, etc.); un compuesto donde el hidroxí del compuesto (I) es sometido a acilación, alquilación, fosforilación o se convierte en borato (p. ej., un compuesto donde el hidroxí del compuesto (I) es sometido a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilamino-metilcarbonilación, etc.); un compuesto donde el carboxi del compuesto (I) se somete a esterificación o amidación (p. ej., un compuesto donde el carboxi del compuesto (I) es alquilo C<sub>1-6</sub> esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilamino-metilo esterificado, pivaloiloximetilo esterificado, etoxycarboniloxietilo esterificado, ftalidilo esterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo esterificado, ciclohexiloxycarbonil-etilo esterificado, metilamidado) y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método de por sí conocido.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describió en "Development of Drugs", Volumen 7, Molecule Design, Hirokawa Shoten (1990).

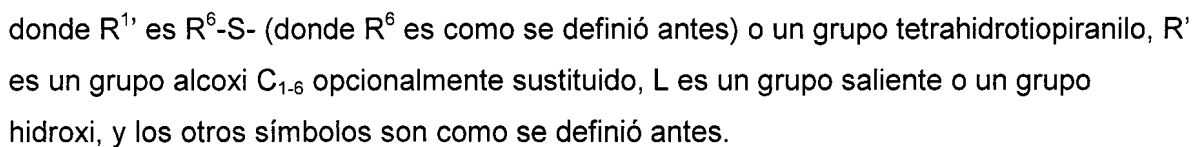
A continuación, se describirá un método para la producción del compuesto (I) o una sal del mismo.

Cada símbolo de los compuestos en las representaciones esquemáticas de los siguientes esquemas es como se definió antes, salvo que se describa en particular. Cada compuesto descrito en los esquemas puede formar una sal, siempre y cuando no inhiba la reacción, y como tal sal, pueden mencionarse las similares a las sales del compuesto (I).

El compuesto obtenido en cada paso puede usarse como un producto en bruto en forma de solución de reacción, o puede usarse en la siguiente reacción como producto en bruto, o también puede aislarse a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional y luego puede purificarse fácilmente mediante un método de separación, tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

El compuesto (I) (p.ej., compuestos representadas por las fórmulas (Ia) y (Ia') (que se abreviarán como compuesto (Ia) y compuesto (Ia') respectivamente)) pueden

### Esquema 1



<Paso 1A>

(i) Cuando L es un grupo hidroxilo, puede producirse el compuesto (Ia') al someter un compuesto representado por la fórmula (V) y un compuesto representado por la fórmula (VII) (que se abreviarán compuesto (V) y compuesto (VII) respectivamente) a la reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, páginas 1-27).

En la reacción de Mitsunobu, se hace reaccionar el compuesto (V) y el compuesto (VII) en presencia de un compuesto azodicarbonilo (p.ej., azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y una fosfina (p.ej., trifenilfosfina, tributilfosfina).

La cantidad del compuesto (VII) a usarse por lo general es alrededor de 0.2 a aproximadamente 5 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol del compuesto (V).

La cantidad del compuesto de azodicarbonilo y fosfina a usarse por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 5 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol del compuesto (V), respectivamente.

La reacción se realiza ventajosamente utilizando un solvente inerte a la reacción. En tanto que el solvente no esté particularmente limitado siempre y cuando proceda la reacción, son preferibles por ejemplo, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; una mezcla de solventes de los mismos y similares.

La temperatura de reacción por lo general es de -20 a 200°C, de preferencia 0 a 100°C. El tiempo de reacción por lo general es de 5 min a 100 horas, de preferencia 30 min a 72 horas.

(ii) Cuando L es un grupo saliente, puede producirse el compuesto (Ia') mediante la reacción de compuesto (V) con el compuesto (VII) en presencia de una base.

Como el grupo saliente para L, pueden mencionarse por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado (p.ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo), un grupo arilsulfonilo  $C_{6-10}$  que opcionalmente tiene sustituyente(s) [por ejemplo, un grupo arilsulfonilo  $C_{6-10}$  (p.ej., fenilsulfonilo, naftilsulfonilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  y un grupo nitro y similares; específicamente, fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluensulfonilo y similares], un grupo acilo (p.ej., tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi) y similares.

Como base, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrógeno carbonatos de metal alcalino tales como hidrógeno carbonato de sodio y similares; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato tripotásico y similares; acetatos tales como acetato de sodio, acetato de amonio y similares; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares; aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildiisopropilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolino y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; alcóxidos de metal alcalino que presentan 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; compuestos órgano-litio tales como metillitio, n-butillitio, sec-butillitio, ter-butillitio y similares, y similares.

La cantidad del compuesto (VII) a usarse por lo general es alrededor de 0.2 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol del compuesto (V).

La cantidad de base a usarse por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, por 1 mol del compuesto (V).

La reacción se realiza ventajosamente utilizando un solvente inerte a la reacción. Como tal solvente, pueden mencionarse aquellos ejemplificados en el Paso 1A-(i).

La temperatura de reacción por lo general es de -70 a 150°C, de preferencia -20 a 100°C. El tiempo de reacción por lo general es de 10 min a 100 hr, de preferencia 20 min a 72 hr.

#### <Paso 1B>

Un compuesto representado por la fórmula (IV') (que se abreviará como compuesto (IV')) puede producirse mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (VI) (que se abreviará como compuesto (VI)) con el compuesto (VII) de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 2A>

Puede producirse el compuesto (Ia) al someter el compuesto (Ia') a una reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo utilizando un ácido o una base de acuerdo con un método convencional.

Como ácido, pueden usarse por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tal como tricloruro de boro,

tribromuro de boro y similares; ácidos orgánicos, tal como ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y similares. El ácido de Lewis puede usarse de manera concurrente con un tiol o un sulfuro.

Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxidos de metales tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de bario; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio, bases orgánicas (incluyendo hidratos) tales como trietilamina, imidazol y formamida y similares.

La cantidad del ácido y base a usar por lo general es 0.5 hasta aproximadamente 10 moles, de preferencia alrededor de 0.5 a aproximadamente 6 moles, sobre la base de 1.0 mol del compuesto (Ia').

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo sin solvente, o utilizando un solvente inerte a la reacción. En tanto que el solvente no esté particularmente limitado siempre y cuando proceda la reacción, son preferibles por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; agua; una mezcla de solventes de los mismos y similares.

La temperatura de reacción por lo general es de -10 a 200°C, de preferencia 0 a 120°C. El tiempo de reacción por lo general es de 10 min a 100 hr, de preferencia 10 min a 24 hr.

#### <Paso 2B>

Puede producirse el compuesto (IV) al someter el compuesto (IV') a una reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 2A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 3A>

Puede producirse el compuesto (Ia) al someter el compuesto (IV) a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación por lo general se lleva a cabo utilizando un oxidante de acuerdo con un método convencional. Como oxidante, pueden mencionarse, por ejemplo, hidroperóxido, ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, ter-butilhidroperóxido,

peroxisulfato de potasio, metaperyodato de sodio, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, ácido nítrico, ácido crómico, dicromato de sodio, permanganato de potasio, óxido de osmio(VII), óxido de rutenio(VII), dicloruro de yodobenceno, dicacetato de yodobenceno, halógeno, ozono, oxígeno singulete y similares.

La cantidad del oxidante a usar se determina apropiadamente de acuerdo con el tipo del oxidante. Por lo general es alrededor de 0.25 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (IV).

La reacción se realiza ventajosamente utilizando un solvente inerte a la reacción. Como solvente tal, pueden mencionarse aquellos ejemplificados en el Paso 2A.

La temperatura de reacción por lo general es de -10 a 200°C, de preferencia 0 a 120°C. El tiempo de reacción por lo general es de 10 min a 100 hr, de preferencia 10 min a 24 hr.

#### <Paso 3B>

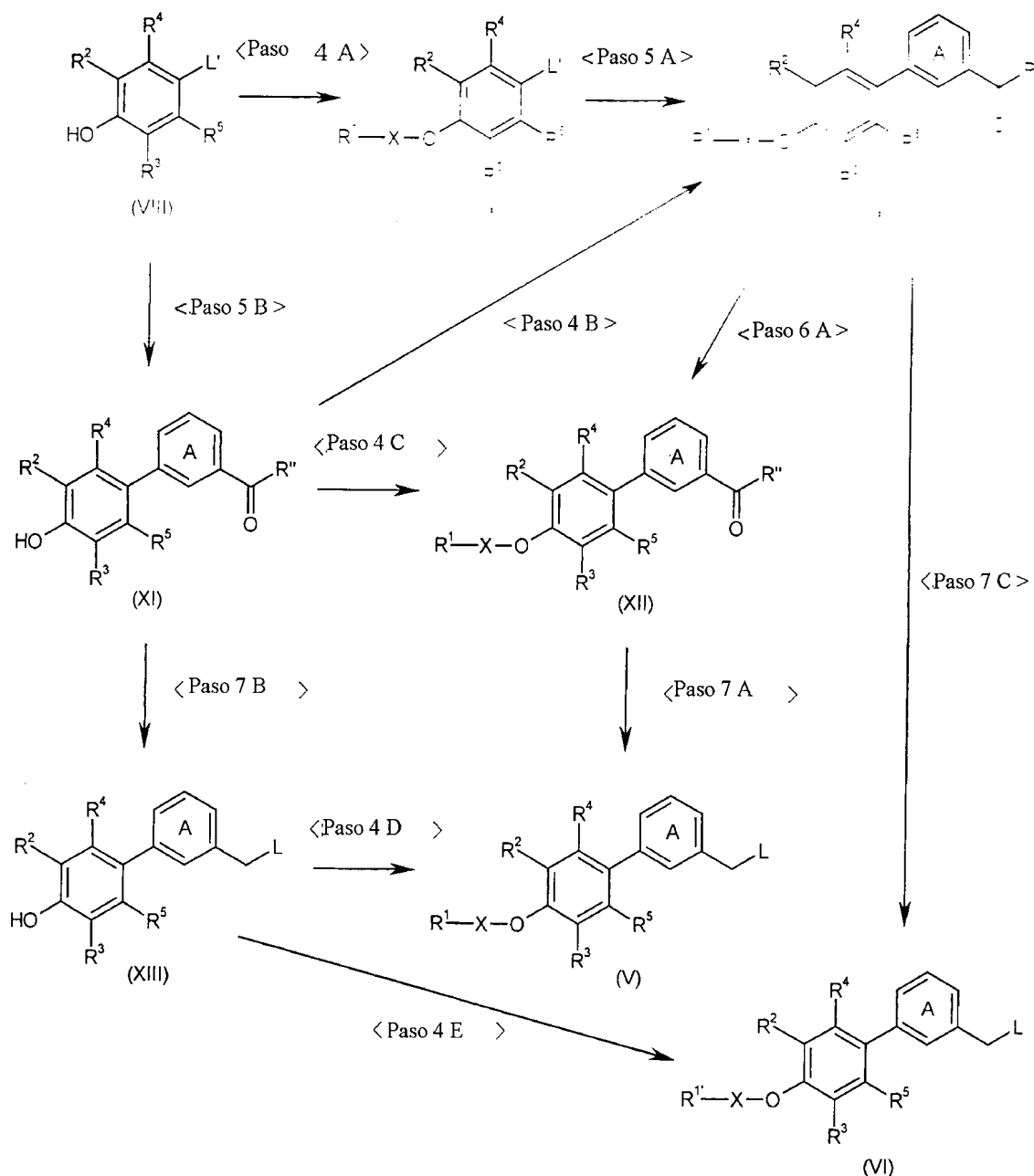
Puede producirse el compuesto (Ia') al someter el compuesto (IV') a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación se lleva a cabo de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 3A o un método análogo al mismo.

Puede producirse el compuesto (VII) utilizado en el antes mencionado Esquema 1, por ejemplo, de acuerdo con los métodos que se describen en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, páginas 4928-4934, 1996; Bioorganic y Medicinal Chemistry, vol. 9, páginas 1325-1335, 2001; Heterociclos, vol. 41, páginas 647-650, 1995; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43, páginas 2049-2063, 2000; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, páginas 2895-2900, 1996 y similares o un método análogo al mismo.

Pueden producirse el compuesto (V) y el compuesto (VI) utilizado en el antes mencionado Esquema 1, por ejemplo, de acuerdo con el método que se mostró en el siguiente Esquema 2 o un método análogo al mismo.

### Esquema 2



donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, L' es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se definió antes.

Como “grupo saliente” para  $L'$ , pueden mencionarse aquellos ejemplificados para el antes mencionado  $L$ .

<Paso 4A>

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula (IX) (que se abreviará como compuesto (IX)) mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (VIII) (que se abreviará como compuesto (VIII)) con un compuesto representado por la fórmula:  $R^{1'}-X-L''$  (que se abreviará como compuesto  $R^{1'}-X-L''$ ) o 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

En este caso, L'' es un grupo saliente o un grupo hidroxilo, y el otro símbolo es como se definió antes. Como el "grupo saliente" para L'', pueden mencionarse aquellos ejemplificados para el antes mencionado L.

#### <Paso 4B>

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula (X) (que se abreviará como compuesto (X)) mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XI) (que se abreviará como compuesto (XI)) con el compuesto R<sup>1</sup>'-X-L'' o 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 4C>

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula (XII) (que se abreviará como compuesto (XII)) mediante la reacción de compuesto (XI) con un compuesto representado por la fórmula: R<sup>1</sup>-X-L'' (que se abreviará como compuesto R<sup>1</sup>-X-L'') o 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano 6,6-dióxido de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 4D>

Puede producirse un compuesto (V) mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XIII) (que se abreviará como compuesto (XIII)) con el compuesto R<sup>1</sup>-X-L'' o 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano 6,6-dióxido de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

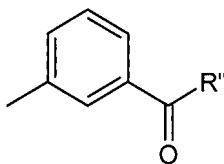
#### <Paso 4E>

Puede producirse un compuesto (VI) mediante la reacción de compuesto (XIII) con el compuesto R<sup>1</sup>-X-L'' o 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 1A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 5A>

Puede producirse un compuesto (X) al someter el compuesto (IX) y un compuesto representado por la fórmula: Ar-M (que se abreviará como compuesto Ar-M) a una reacción de acoplamiento; o, al convertir L' del compuesto (IX) en un metal (p.ej., potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, zinc, estaño, talio y similares, pueden estar complejados) de acuerdo con un método de por sí conocido, y sometiendo el compuesto resultante y un compuesto representado por la fórmula: Ar-L''' (que se abreviará como compuesto Ar-L''') a una reacción de acoplamiento.

En este caso, Ar es



M es un metal (p.ej., potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, zinc, estaño, talio y similares, pueden estar complejados), L''' es un grupo saliente, y otros símbolos son como se

definió antes. Como "grupo saliente" para L'", pueden mencionarse aquellos ejemplificados para el antes mencionado L.

La reacción de acoplamiento por lo general es llevada a cabo en presencia de una base. Como la base, pueden mencionarse por ejemplo, hidruros de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrógeno carbonatos de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato tripotásico y similares; alcóxidos de metal alcalino que presentan 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropil-etilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolino, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonano, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares; compuestos órgano-litio tales como metillitio, n-butillitio, sec-butillitio, ter-butillitio y similares; amidas metálicas tal como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, y similares.

La cantidad del compuesto Ar-M o compuesto Ar-L'" a usarse por lo general es alrededor de 0.1 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol del compuesto (IX). La cantidad de la base a usar por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 20 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (IX).

La reacción de acoplamiento se realiza ventajosamente utilizando un solvente inerte a la reacción. En tanto que el solvente no esté particularmente limitado y siempre y cuando proceda la reacción, son preferibles por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol y similares; éteres tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dietiléter, ter-butilo metiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tal como formato de etilo, acetato de etilo, n-butilo acetato y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; agua; una mezcla de solventes de los mismos y similares.

La reacción de acoplamiento puede fomentarse mediante un catalizador metálico a usarse en caso necesario. Como catalizador metálico, pueden mencionarse complejos metálicos que presentan diferentes ligandos y, por ejemplo, compuestos de paladio [p.ej., acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis-(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, un complejo de acetato de paladio(II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]; compuestos de níquel [p.ej., tetrakis(trifenilfosfina)-níquel(0), cloruro de bis(trietilfosfina)níquel(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II)]; compuestos de rodio [p.ej., cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III)]; compuestos de cobalto; compuestos de cobre [p.ej., óxido de cobre, cloruro de cobre(II)]; compuestos de platino y similares. De estos, son de preferencia los compuestos de paladio, los compuestos de níquel y los compuestos de cobre.

La cantidad del catalizador metálico a usar por lo general es alrededor de 0.000001 a aproximadamente 5 moles, de preferencia aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.2 mol, por 1 mol del compuesto (IX). Cuando un catalizador metálico inestable al oxígeno es utilizado en esta reacción, la reacción de preferencia se realiza en un flujo de gas inactivo (p.ej., gas argón o gas nitrógeno).

La temperatura de reacción por lo general es de -10 a 250°C, de preferencia 0 a 150°C. En tanto que el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto (IX), compuesto Ar-M o compuesto Ar-L''', catalizador metálico, base y solvente, la temperatura de reacción y similares, por lo general es de 1 min a 200 hr, de preferencia 5 min a aproximadamente 100 hr.

#### <Paso 5B>

Puede producirse un compuesto (XI) al someter el compuesto (VIII) y el compuesto Ar-M a una reacción de acoplamiento.

La reacción de acoplamiento puede realizarse de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 5A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 6A>

Puede producirse un compuesto (XII) al someter el compuesto (X) a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación puede realizarse de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 3A o un método análogo al mismo.

#### <Paso 7A>

Puede producirse un compuesto (V) a partir del compuesto (XII).

Puede producirse un compuesto (V) donde L es un grupo hidroxilo [en este caso en ocasiones se abreviará como compuesto (V')] al someter el compuesto (XII) a una reacción de reducción.

La reacción de reducción por lo general se lleva a cabo utilizando un agente reductor de acuerdo con un método convencional. Como agente reductor, pueden mencionarse por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano y similares; complejos de hidruros metálicos tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio y similares; complejos de borano tales como complejo de

tetrahidrofurano borano, complejo de dimetilsulfuro borano y similares; alquilboranos tales como texilborano, disiamilborano y similares; diborano; metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro y similares; metales alcalinos tales como sodio, litio y similares/amoniaco líquido (reducción de Birch) y similares.

La cantidad del agente reductor a usar se determina apropiadamente de acuerdo con el tipo de agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad del hidruro metálico, complejo de hidruro metálico, complejo de borano, alquilborano o diborano a usar por lo general es alrededor de 0.25 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (XII), y la cantidad del metal (que contiene metal alcalinos utilizado para la reducción de Birch) a usarse por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 20 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (XII).

La reacción de reducción se realiza ventajosamente utilizando un solvente inerte a la reacción. En tanto que el solvente no esté particularmente limitado siempre y cuando proceda la reacción, son de preferencia por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ter-butanol y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares; una mezcla de solventes de los mismos y similares.

La temperatura de reacción por lo general es de -20 a 100°C, de preferencia 0 a 80°C. En tanto que el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o solvente a utilizarse, por lo general es de 10 min a 100 hr, de preferencia 30 min a 50 hr.

Puede producirse un compuesto (V) donde L es un grupo saliente mediante la reacción del compuesto (V') con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación.

Como agente de halogenación, puede utilizarse por ejemplo, cloruro de tionilo, tribromuro fosfórico y similares. En este caso, puede producirse el compuesto (V) donde L es un átomo de halógeno (p.ej., cloro, bromo).

La reacción del compuesto (V') con un agente de halogenación, se lleva a cabo sin solvente, o utilizando un solvente inerte a la reacción. Como el solvente inerte a la reacción, pueden mencionarse por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, ter-butil metiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tal como acetato de metilo, acetato de etilo, n-butil acetato, ter-butil acetato y similares, y ssimilares. De manera alternativa, el agente de halogenación puede utilizarse en una cantidad excesiva para reemplazar un solvente.

La cantidad del agente de halogenación a usarse por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V').

La temperatura de reacción por lo general es de -20 a 100°C, de preferencia 0 a 80°C. El tiempo de reacción por lo general es de 10 min a 100 hr, de preferencia 30 min a 48 hr.

Como agente de sulfonilación, puede usarse por ejemplo, haluros de sulfonilo tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de benzosulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo y similares; anhídridos de ácido sulfónico tal como anhídrido metansulfónico, anhídrido trifluorometansulfónico y similares, y similares. En este caso, puede producirse el compuesto (V) donde L es, por ejemplo, metansulfonilo, benzosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares.

La reacción del compuesto (V') con un agente de sulfonilación por lo general se realiza en un solvente inerte a la reacción, en presencia de una base. Como solvente inerte a la reacción, pueden mencionarse aquellos ejemplificados en la antes mencionada reacción del compuesto (V') con el agente de halogenación.

La cantidad del agente de sulfonilación a usar por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (V').

Como base, pueden mencionarse por ejemplo, aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolino y similares; hidrógeno carbonatos de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y similares, y similares.

La cantidad del base a usarse por lo general es alrededor de 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V').

La temperatura de reacción por lo general es de -20 a 100°C, de preferencia -10 a 80°C. El tiempo de reacción por lo general es de 10 min a 24 hr, de preferencia 30 min a 8 hr.

#### <Paso 7B>

Puede producirse un compuesto (XIII) a partir del compuesto (XI) de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 7A o un método análogo al mismo.

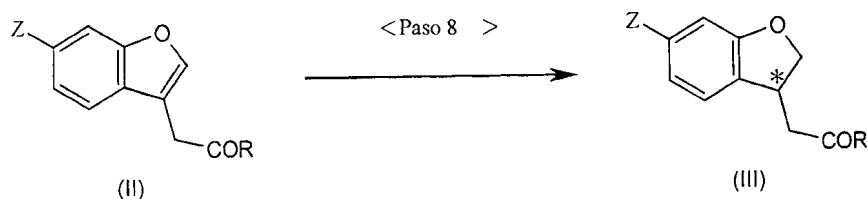
#### <Paso 7C>

Puede producirse un compuesto (VI) a partir del compuesto (X) de acuerdo con el método que se mostró en el Paso 7A o un método análogo al mismo.

El compuesto (VIII), el compuesto R<sup>1</sup>-X-L", el compuesto R<sup>1</sup>-X-L", el compuesto Ar-M y el compuesto Ar-L"" utilizado en el antes mencionado Esquema 2 están disponibles sin dificultades en el mercado, y también pueden producirse de acuerdo con un método de por sí conocido o un método análogo al mismo.

De los compuestos (VII), puede producirse una forma ópticamente activa de ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético (que es un compuesto particularmente útil) o una sal del mismo o el compuesto (III) incluyendo el compuesto, por ejemplo, de acuerdo con el método que se mostró en el siguiente Esquema 3 o un método análogo al mismo.

Esquema 3



donde un átomo de carbono marcado con \* es un átomo de carbono asimétrico, y los otros símbolos son como se definieron antes.

#### <Paso 8>

Puede producirse una forma ópticamente activa del compuesto (III) al someter el compuesto (II) a una reacción de reducción asimétrica.

La reacción de reducción asimétrica se realiza ventajosamente mediante hidrogenación utilizando un complejo de rodio-fosfina ópticamente activo como catalizador, en presencia de una base.

El complejo de rodio-fosfina ópticamente activo puede obtenerse al producir una fosfina ópticamente activa y un complejo de rodio de acuerdo con un método conocido, y realizando la aislación o purificación según un medio conocido (p.ej., concentración, extracción con solvente, fraccionamiento, cristalización, recristalización, cromatografía).

También puede prepararse el complejo de rodio-fosfina ópticamente activo al agregar una fosfina ópticamente activa y un complejo de rodio a un sistema de reacción.

En este caso, el tiempo de la adición de la fosfina ópticamente activa y el complejo de rodio al sistema de reacción no esté particularmente limitado, y estos pueden agregarse de modo simultáneo o separadamente de una manera escalonada.

Como la fosfina ópticamente activa, pueden mencionarse por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (que aquí en ocasiones se abreviará como BINAP); los derivados de BINAP que tienen un/unos sustituyente(s) (p.ej., un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y similares) en el anillo naftilo de BINAP, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-binaftilo; los derivados de BINAP donde el anillo naftilo de BINAP está parcialmente hidrogenado, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahidro-1,1'-binaftilo (H8 BINAP); los derivados de BINAP que tienen 1 a 5 sustituyentes (p.ej., un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y similares) en un anillo bencénico unido al átomo de fósforo de BINAP, por ejemplo, 2,2'-bis-(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (tol-BINAP), 2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (xil-BINAP); 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo (BICHEP), 2,3-bis(difenilfosfino)butano

(CHIRAPHOS), 1-ciclohexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano (CYCPHOS), 1,2-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano (DIPAMP), 1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS), 2,4-bis(difenilfosfino)pentano (SKEWPHOS), 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilendiamina (BPPFA), 1-sustituido-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina (DEGPHOS), 2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)-butano (DIOP), bisfosforanobenceno 1,2-sustituido (DuPHOS), bisfosforanoetano 1,2-sustituido (BPE), 5,6-bis-(difenilfosfino)-2-norborneno (NORPHOS), N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletil)etilenodiamina (PNNP), 2,2'-difenilfosfino-1,1'-biciclopentilo (BICP), 4,12-bis(difenilfosfino)-[2,2]-paraciclofano (PhanePHOS), N-difenilfosfino-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina N-sustituida (BoPhoz), 1-[2-(fosfito-2-sustituido)ferrocenil]etil-2-sustituido-fosfina (Josiphos), 1-[2-(2'-2-sustituido-fosfinofenil)ferrocenil]etil-2-sustituido-fosfina (Walphos), 2,2'-bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-1,1'-bis(2-sustituido-fosfino)ferroceno (Mandyphos), 2-sustituido-fosfino-2-[ $\alpha$ -(N,N-dimetilamino)-o-2-sustituido-fosfinofenil-metil]ferroceno (Taniaphos), 1,1-bis(2-sustituido-fosfotano)ferroceno (FerroTANE), Solphos sustituido y similares. De estos, se prefieren DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walphos, Mandyphos, Taniaphos, FerroTANE y similares, y de particular preferencia FerroTANE y BPE.

Como complejo de rodio, pueden mencionarse por ejemplo, acetilacetatobis(cicloocteno)rodio(I), acetilacetatobis(etileno)rodio(I), acetilacetatobis-(1,5-ciclooctadien)rodio(I), bis(1,5-ciclooctadien)rodio tetrafluoroborato(I), (1,5-ciclooctadien)rodio trifluorometanosulfonato(I), el dímero clorobis(cicloocteno)rodio(I), el dímero de clorobis(etileno)rodio(I), el dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I), el dímero de cloro(dicarbonil)-rodio(I), el dímero de cloronorbornanodieno rodio(I), clorotris(trifenilfosfina)rodio(I), el dímero de hidroxibis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I), dicarbonilacetilacetato de rodio(I), dicarbonil(pentametilciclopentadienil)rodio(III) y similares. De estos, se prefieren bis(1,5-ciclooctadieno)rodio tetrafluoroborato(I) y trifluorometansulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio(I), y son de preferencia particular trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio(I).

Aunque la cantidad del complejo de rodio-fosfina ópticamente activo a usar varía dependiendo del recipiente de reacción, del tipo de reacción y similares, por ejemplo, aproximadamente es de 0.1 a aproximadamente 0.00001 mol, de preferencia aproximadamente de 0.02 a aproximadamente 0.0001 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Como base a usar en esta reacción, pueden mencionarse por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metal alcalino que presentan 1 a 6 átomos de carbono tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, ter-butóxido de potasio y similares; metales alcalinos tioalcóxidos que presentan 1 a 6 átomos de carbono

tal como tiometóxido de sodio y similares, y similares. De estos, son de preferencia un hidróxido de metales alcalinos y un alcóxido de metales alcalinos y es de preferencia particular, un alcóxido de metales alcalinos que presenta 1 a 6 átomos de carbono.

La cantidad de base a usar es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 moles, de preferencia aproximadamente de 0.1 a aproximadamente 10 moles, por 1 mol del compuesto (II).

Esta reacción por lo general es realizada en un solvente. En tanto que el solvente no esté particularmente limitado, que sea inerte a la reacción y pueda solubilizar el compuesto del material de partida y el catalizador, pueden usarse por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como heptano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y similares; éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, alcohol bencílico y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares, y similares. Estos solventes pueden utilizarse en una mezcla en una proporción adecuada. El solvente de preferencia es alcohol, de preferencia particular metanol.

Los antes mencionados solventes, de preferencia se utilizan para la reacción luego del secado y eliminación del aire.

La cantidad del solvente a usar se determina apropiadamente de acuerdo con la solubilidad del compuesto (II) y similares. Por ejemplo, cuando se utiliza un alcohol (de preferencia metanol) como solvente, la reacción se produce en una condición dentro de un rango de un sistema casi exento de solvente a un sistema, donde se utilizan no menos de 100 veces el peso del solvente alcohólico, respecto del compuesto (II). En general, el solvente de preferencia es utilizado en aproximadamente 2 a aproximadamente 50 veces el peso respecto del compuesto (II).

La hidrogenación puede realizarse mediante una reacción cualquiera en forma individual o en reacción continua. Además, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de hidrógeno, donde la presión de hidrógeno, por ejemplo, es de 1 a 200 atm, de preferencia de 1 a 10 atm.

La temperatura de reacción por lo general es de  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferencia  $10^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , de mayor preferencia  $20^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción por lo general es de 0.5 a 48 hr, de preferencia 1 a 24 hr.

La forma ópticamente activa del compuesto (III) obtenido la reacción de reducción asimétrica, puede purificarse por las vías conocidas (p. ej., recristalización fraccionada, método de columna quiral).

En cualquier de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida presenta un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto como sustituyente, puede introducirse en los grupos un grupo de protección que

por lo general se utiliza en la química de los péptidos y similares. Al eliminar el grupo de protección en caso necesario, después de la reacción, puede obtener el compuesto meta.

Como grupo protector de aminos, puede utilizarse por ejemplo, un grupo formilo; un grupo alquil-carbonilo  $C_{1-6}$  (p.ej., acetilo, propionilo), un grupo benzoilo, un grupo alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$  (p.ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ter-butoxicarbonilo (Boc)), un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo feniloxycarbonilo, un grupo fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), un grupo aralquilo-C<sub>7-10</sub>-carbonilo (p.ej., benciloxycarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo ditiasuccinoilo y un grupo N,N-dimetilaminometileno, donde cada uno opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares. Como el sustituyente, se utilizan por ejemplo, un grupo fenilo, un átomo de halógeno, un grupo alquil-carbonilo  $C_{1-6}$  (p.ej., acetilo, propionilo, valerilo), un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo nitro y similares. La cantidad de sustituyente(s) es aproximadamente 1 a 3.

Como grupo protector de carboxilos, pueden utilizarse por ejemplo, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo tritilo y un grupo trialquilsililo (p.ej., trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, triisopropilsililo), donde cada uno opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo alquil-carbonilo  $C_{1-6}$  (p.ej., acetilo, propionilo, valerilo), un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, un grupo nitro, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo arilo  $C_{6-10}$  (p.ej., fenilo, naftilo) y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de aproximadamente 1 a 3.

Como grupo protector de hidroxilo, puede utilizarse, por ejemplo, un grupo formilo; un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-10}$ , grupo alquil-carbonilo  $C_{1-6}$  (p.ej., acetilo, propionilo), un grupo benzoilo, un grupo feniloxycarbonilo, un grupo aralquilo-C<sub>7-10</sub>-carbonilo (p.ej., benciloxycarbonilo), un grupo aralquilo-C<sub>7-10</sub>-carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo), un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo furanilo y un grupo trialquilsililo (p.ej., trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, triisopropilsililo), donde cada uno opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-10}$  (p.ej., bencilo), un grupo arilo  $C_{6-10}$  (p.ej., fenilo, naftilo), un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo nitro y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de aproximadamente 1 a 4.

Como grupo protector de mercapto, pueden mencionarse por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y un grupo aralquilo  $C_{7-20}$  (p.ej., bencilo, tritilo), donde cada uno opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo fenilo, un grupo aralquilo  $C_{7-10}$  (p.ej., bencilo), un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo nitro y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de aproximadamente 1 a 4.

Para eliminar el grupo protector, se utiliza un método de por sí conocido o un método análogo al mismo. Por ejemplo, se emplean tratamientos con ácido, bases, rayos

ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, sodio N-metilditiocarbamato, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio(II) y similares o reducción.

En cada uno de los antes mencionados pasos de reacción, el compuesto de la presente invención en caso deseado puede sintetizarse utilizando además hidrólisis, desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, extensión de la cadena de carbono y reacción de intercambio de sustituyentes solas o en una combinación de dos o más de las mismas. Para estas reacciones, se emplean, por ejemplo, los métodos que se describen en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 y 15, 1977 (Maruzen Press) y similares.

Cuando el producto buscado se obtiene en una forma libre mediante las reacciones antes mencionadas, el producto puede convertirse en una sal mediante un método convencional, y cuando se obtiene como una sal, el producto puede convertirse a una forma libre o una sal diferente mediante un método convencional. El compuesto de la presente invención así obtenido puede aislarse y purificarse a partir de una mezcla de reacción por medios conocidos, tal como, transferencia de fase, concentración, extracción de solvente, fraccionamiento, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) está presente como un isómero configuracional (estereoisómero), diastereómero, confórmero o similares, cada uno puede ser aislado por los métodos de separación y purificación anteriores según necesidad. Además, cuando el compuesto (I) se presenta en forma de racematos, pueden separarse en sus formas S y R mediante cualquier resolución óptica convencional.

Cuando el compuesto (I) incluye estereoisómeros, se incluyen ambos, los isómeros solos y las mezclas de cada isómero en el alcance de la presente invención.

Por otra parte, el compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato. Un hidrato del compuesto (I) en general presenta una excelente estabilidad de conservación.

El compuesto (I) puede marcarse con un isótopo (p.ej.,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  y similares) o similares.

Dado que el compuesto (I) y un profármaco del mismo (indicados en adelante en forma abreviada y conjunta como el compuesto de la presente invención) presentan una acción moduladora de la función del receptor GPR40, en particular una actividad agonista del receptor GPR40, y tienen baja toxicidad (p.ej., influencia sobre los parámetros hematológicos, tales como cantidad de glóbulos rojos, valor del hematocrito, concentración de hemoglobina, MCH, MCHC, MCV, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos, recuento de reticulocitos en sangre, clasificación de leucocitos y similares; parámetros bioquímicos en sangre tales como proteína total, albúmina, relación A/G, glucosa, colesterol total, triglicéridos, nitrógeno en la urea, creatinina, bilirrubina total, AST, ALT, LDH, ALP, CK, Na, K, Cl, calcio, fósforo inorgánico, retinol (vitamina A) y similares) y menor cantidad de efectos colaterales (p.ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción

medicamentosa, carcinogenicidad), son útiles como moduladores seguros de la función del receptor GPR40, de preferencia agonistas de GPR40.

El compuesto de la presente invención presenta una mejor acción moduladora del receptor GPR40 en mamíferos (p.ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, ovinos, monos, humanos), y es útil como modulador de la función fisiológica, en la cual interviene el receptor GPR40 o como agente para la profilaxis o el tratamiento de patologías o enfermedades en las cuales interviene el receptor GPR40.

En forma más específica, el compuesto de la presente invención es útil como modulador de la secreción de insulina (de preferencia secretagogos de insulina), agente hipoglucémico y protector de las células  $\beta$  pancreáticas.

De manera particular, el compuesto de la presente invención es útil como secretagogo de insulina dependiente del nivel de glucosa en sangre basado en la actividad agonista del receptor GPR40 de los mismos. De ese modo, a diferencia de las sulfonilureas, el compuesto de la presente invención es útil como secretagogo de insulina que no causa hipoglucemia.

Además, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades tal como diabetes, tolerancia disminuida a la glucosa, cetosis, acidosis, complicaciones de la diabetes (p.ej., neuropatía diabética, retinopatía diabética, macroangiopatía diabética, gangrena diabética), edema macular, hiperlipidemia, trastornos genitales, enfermedades de la piel, artropatía, osteopenia, arterioesclerosis, enfermedad trombotica, dispepsia, trastornos de memoria y aprendizaje, depresión, depresión y manía, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad, déficit de atención, trastorno visual, trastornos del apetito (p.ej., hiperorexia), obesidad, hipoglucemia, hipertensión, edema, resistencia a la insulina, diabetes inestable, atrofia grasa, alergia a la insulina, insulinoma, lipotoxicidad, hiperinsulinemia, tipos de cáncer (p.ej., cáncer de mama), síndrome metabólico, enfermedades inmunes (p.ej., inmunodeficiencia), enfermedades inflamatorias (p.ej., enteritis, artritis, alergia), esclerosis múltiple, falla renal aguda y similares. En este caso, la diabetes incluye, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional y diabetes de obesidad. Además, la hiperlipidemia incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipolipoproteinemia de alta densidad, hiperlipidemia postprandial y similares.

Respecto de criterios de diagnóstico de la diabetes, la Japan Diabetes Society informó en 1999 nuevos criterios de diagnóstico.

De acuerdo con este reporte, la diabetes es una afección que muestra uno cualquiera de los siguientes: un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl, un nivel de 2 h del ensayo de tolerancia oral a 75 g de glucosa (75 g OGTT) (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl, y un nivel de glucosa en sangre sin ayuno (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl. Un estado que

no se incluye en las diabetes antes mencionadas, y que difiere de “un estado que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) inferior a 110 mg/dl, un nivel de 2 h del ensayo de tolerancia oral a 75 g de glucosa (75 g OGTT) (concentración de glucosa del plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl” (tipo normal) se denomina de “tipo fronterizo”.

Además, la ADA (American Diabetes Association) y la OMS informaron de nuevos criterios de diagnóstico de la diabetes.

De acuerdo con estos informes, la diabetes es un estado que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl o un nivel de 2 h del ensayo de tolerancia oral a 75 g de glucosa no menor de 200 mg/dl a (concentración de glucosa del plasma intravenoso).

De acuerdo con los antes mencionados informes de ADA y OMS, la intolerancia a la glucosa es un estado que evidencia un nivel de 2 h del ensayo de tolerancia oral a 75 g de glucosa (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. De acuerdo con el informe de ADA, un estado que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl se denomina IFG (Impaired Fasting Glucose). De acuerdo con el informe de la OMS, la IFG (Impaired Fasting Glucose) significa un estado que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl, y se lo denomina IFG (Impaired Fasting Glycemia).

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes de tipo fronterizo, intolerancia a la glucosa, IFG (intolerancia a la glucosa en ayunas) (Impaired Fasting Glucose) e IFG (Glucemia deteriorada en ayunas) (Impaired Fasting Glycemia), determinadas de acuerdo con los nuevos criterios de diagnóstico antes mencionados. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir la evolución del tipo fronterizo, de la intolerancia a la glucosa, IFG (Impaired Fasting Glucose) o IFG (Impaired Fasting Glycemia) a una diabetes.

El compuesto de la presente invención también es útil como agente terapéutico para la diabetes con falla secundaria de sulfonilurea y brinda un mayor efecto de secreción de insulina y un efecto hipoglucémico para pacientes diabéticos, para los que los compuestos de sulfonilurea y los secretagogos de acción rápida de insulina, no pueden brindar un efecto de secreción de insulina y por lo tanto tampoco un efecto hipoglucémico satisfactorio.

Como el compuesto de sulfonilurea puede mencionarse aquí un compuesto que presenta una estructura de sulfonilurea o un derivado de los mismos (p.ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, cloropropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipicida, glibuzol y similares).

Como secretagogo de insulina de acción rápida, puede mencionarse un compuesto que fomenta la secreción de insulina a partir de células  $\beta$  pancreáticas, del mismo modo que un compuesto de sulfonilurea, aunque no presenta la estructura de la sulfonilurea, tal como compuestos de glinida (p.ej., repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o una sal de hidrato de calcio de los mismos etc.), y similares.

El compuesto de la presente invención presenta una toxicidad reducida, y puede administrarse de manera segura por vía oral o parenteral (p.ej., administración tópica, rectal, intravenosa) en la forma del compuesto de la presente invención tal como es, o después de haber sido mezclado con un vehículo aceptable para uso farmacéutico para obtener una preparación farmacéutica, de acuerdo con un método de por sí conocido empleado para métodos de producción general para preparaciones farmacéuticas.

La forma de dosificación de la preparación farmacéutica antes mencionada es, por ejemplo, un agente oral tal como comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos desintegrable oralmente), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones y similares; o un agente parenteral tal como inyecciones (p.ej., inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones por goteo), agentes externos (p.ej., preparaciones transdermales, ungüentos), supositorios (p.ej., supositorios rectales, supositorios vaginales), pellets, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalaciones), preparaciones oftálmicas y similares.

Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada (p.ej., microcápsulas de liberación sostenida) tal como preparaciones de liberación inmediata, preparaciones de liberación sostenida, y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en una preparación farmacéutica es aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100% en peso respecto del total de la preparación. Dado que la dosis varía dependiendo del individuo objeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad, el estado y similares, el compuesto de la presente invención (como principio activo), por ejemplo, puede administrarse oralmente a un paciente con diabetes (peso corporal aproximado 60 kg) en aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30 mg/kg peso corporal por día, de preferencia aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/kg peso corporal por día, de mayor preferencia alrededor de 1 a aproximadamente 20 mg/kg peso corporal por día, que puede administrarse de una sola vez o en varias dosis al día.

Como vehículos farmacológicamente aceptables mencionados anteriormente, se pueden mencionar varias sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente usadas como un material de preparación. Por ejemplo excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes en formulaciones sólidas; solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, agentes amortiguadores y agentes suavizantes en formulaciones líquidas. Además, en caso necesario, pueden

emplearse de modo apropiado adyuvantes usuales tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes y similares en una cantidad adecuada.

Como ejemplos del excipiente pueden mencionarse por ejemplo lactosa, sucrosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y similares.

Como lubricante pueden mencionarse por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Como aglutinante pueden mencionarse por ejemplo, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Como desintegrante pueden mencionarse por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil almidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

Como solvente pueden mencionarse por ejemplo, agua para inyectables, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

Como agente solubilizante pueden mencionarse por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Como agente de suspensión pueden mencionarse por ejemplo, tensioactivos tales como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc.; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares.

Como agente de isotonicidad pueden mencionarse por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol y similares.

Como agentes amortiguadores pueden mencionarse por ejemplo, fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Como agente suavizante pueden mencionarse por ejemplo, alcohol bencílico y similares.

Como conservantes pueden mencionarse por ejemplo, p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares.

Como antioxidantes, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol y similares.

Como agentes colorantes pueden mencionarse por ejemplo, colorantes de alquitrán comestibles solubles en agua (p.ej., colores de alimentos tales como Food Color Red Nos. 2 y 3, Food Color Yellow Nos. 4 y 5, Food Color Blue Nos. 1 y 2 y similares), colorantes de laca insolubles en agua (p.ej., sal de aluminio del antes mencionado

colorante de alquitrán comestible soluble en agua y similares), colorantes naturales (p.ej.,  $\beta$ -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.) y similares.

Como agente endulcorante, pueden mencionarse por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

Más aún, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros principios activos diferentes del compuesto de la presente invención.

Como los principios activos que pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la presente invención (los que aquí en ocasiones se abreviarán como un medicamento concomitante), pueden mencionarse por ejemplo, otros agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones de diabetes, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, immunoagentes terapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, vitaminas, agentes antidemenciales, agentes terapéuticos para la polaquiuria o incontinencia urinaria, agentes terapéuticos para la disuria y similares. De modo específico, pueden mencionarse los siguientes agentes.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (p.ej., preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos o porcinos; las preparaciones de insulina humana se sintetizan genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc protamina; fragmentos o derivados de insulina (p.ej., INS-1), o una preparación de insulina), moduladores de la función PPAR (p.ej., pioglitazona o una sal del mismo (de preferencia clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (de preferencia maleato), Reglixano, Netoglitazona, FK-614, Rivoglitazona, compuestos que se describen en WO01/38325, Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, ONO-5816, Edaglitazona, LM-4156, Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar, MX-6054, LY-510929, Balaglitazona, T-131 o una sal del mismo, THR-0921), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (p.ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (p.ej., fenformina, metformina, buformina o una sal del mismo (p.ej., clorhidrato, fumarate, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (p.ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, cloropropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida), repaglinida, senaglinida, mitiglinida o un sal de hidrato de calcio de los mismos, nateglinida], agonistas del receptor GLP-1 [p.ej., GLP-1, GLP-1 agente MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131], inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (p.ej., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, Vildagliptina, Saxagliptina, T-6666, sitagliptina, TS-021, alogliptina o una sal del mismo (de preferencia benzoato), 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo (de preferencia succinato), 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo o una sal del mismo (de preferencia tartarato)), agonistas  $\beta$ 3 (p.ej., AJ-

9677), agonistas de amilina (p.ej., pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p.ej., vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (p.ej., inhibidores de glicogen fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagon), inhibidores de SGLT (cotransportadores de sodio-glucosa) (p.ej., T-1095), inhibidores de 11 $\beta$ -hidroxiesteroid deshidrogenasa (p.ej., BVT-3498), adiponectina o agonistas de los mismos, inhibidores de IKK (p.ej., AS-2868), fármacos que aumentan la resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina (compuestos que se describen en WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), activadores de la glucoquinasa (p.ej., RO-4389620, PSN-010), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), PACAP (polipéptido activador de la adenilato ciclase de la pituitaria), agonista de GPR119 (por ejemplo, PSN119-1) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (p.ej., Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Fidarestat, Minalrestat, ranirestat, CT-112), factores neurotróficos y fármacos que incrementan los mismos (p.ej., NGF, NT-3, BDNF, promotores de la secreción producción de neurotrofina que se describen en WO01/14372 (p.ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de la proteína quinasa C (PKC) (p.ej., mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (p.ej., ALT-945, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Piridorina, Piridoxamina), purificadores de oxígeno activos (p.ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p.ej., tiapurida), agonistas del receptor de somatostatina (p.ej., BIM23190), inhibidores de la quinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para hiperlipidemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o una sal del mismo (p.ej., sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la escualeno sintasa (p.ej., compuestos que se describen en WO97/10224, tal como ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético), compuestos de fibrato (p.ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), antioxidantes (p.ej., ácido lipoico, probucol), inhibidores de ACAT (p.ej., Avasimibe, Eflucimibe, Pactimibe), resinas de intercambio aniónico (p.ej., colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p.ej., nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, esteroides vegetales (p.ej., esteroide de soja,  $\gamma$ -orizanól) y similares.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (p.ej., captopril, enalapril, delapril), antagonistas de angiotensina II (p.ej., losartan, candesartan cilexetilo, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomilo, tasosartan, ácido 1-[[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), bloqueadores de canales de calcio (p.ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina,

nicardipina), abridores del canal de potasio (p.ej., levcromacalima, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidina y similares.

Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p.ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH (p.ej., SB-568849; SNAP-7941; compuestos que se describen en WO01/82925 y WO01/87834); neuropéptidos Y antagonistas (p.ej., CP-422935); antagonistas del receptor de cannabinoides (p.ej., SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina; inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxisteroid deshidrogenasa (p.ej., BVT-3498), inhibidores de lipasa pancreática (p.ej., orlistat, cetilistat (ATL-962)), agonistas  $\beta$ 3 (p.ej., AJ-9677), anorexantes peptídicos (p.ej., lepestina, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor)), agonistas de colecistoquinina (p.ej., lintitript, FPL-15849), disuasivos de alimentación (p.ej., P-57), inhibidores de ACC2 (p.ej., CP-640186) y similares.

Los ejemplos de agentes diuréticos incluyen derivados de xantina (p.ej., salicilato de sodio y teobromuro, salicilato de calcio y teobromuro), preparaciones de tiazidas (p.ej., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (p.ej., espironolactona, triamterene), inhibidores de la carbonato deshidratasa (p.ej., acetazolamida), preparaciones de clorobenzosulfonamida (p.ej., clorotalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (p.ej., ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (p.ej., metotrexato, 5-fluorouracilo), antibióticos antitumorales (p.ej., mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (p.ej., vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De estos se prefieren los derivados de 5-fluorouracilo y similares.

Los ejemplos de immunoagentes terapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterias (p.ej., derivados de muramil dipéptidos, Picibanilo), polisacáridos que presentan una actividad potenciadora de la inmunidad (p.ej., lentinan, schizophyllan, krestin), citoquinas que se obtuvieron por técnicas de re-ingeniería genética (p.ej., interferón, interleucina (IL)), factores estimuladores de colonias (p.ej., factor estimulador de colonias de granulocitos, eritropoyetina) y similares. De estos, son de preferencia las interleucinas tal como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides tales como aspirina, acetaminofeno, indometacina y similares.

Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparinas (p.ej., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarinas (p.ej., warfarina potásica), medicamentos antitrombóticos (p.ej., argatroban), agentes trombolíticos (p.ej., uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación

de plaquetas (p.ej., clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sodio, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonin salmon, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, hidrato de sodio alendronato, incadronato disódico, risedronato disódico y similares.

Los ejemplos de vitaminas incluyen vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>12</sub> y similares.

Los ejemplos de agentes antidemenciales incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la disuria incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa (p.ej., distigmina) y similares.

Además, los principios activos que presentan un efecto mejorador de la caquexia, establecidos en modelos animales y situaciones clínicas, tales como inhibidores de la ciclooxigenasa (p.ej., indometacina), derivados de progesterona (p.ej., acetato de megestrol), glucoesteroides (p.ej., dexametasona), agentes metoclopramida, agentes tetrahydrocannabinol, agentes que mejoran el metabolismo graso (p.ej., ácido eicosapentanoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, anticuerpos de factores que inducen caquexia, tal como TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, y similares pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la presente invención.

Además, también pueden utilizarse inhibidores de la glicosilación (p.ej., ALT-711), principios activos que promueven la regeneración nerviosa (p.ej., Y-128, VX853, prosáptidos), antidepresivos (p.ej., desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (p.ej., lamotrigina, Trileptal, Keppra, Zonegrano, Pregabalin, Harkoserida, carbamazepina), agentes antiarítmicos (p.ej., mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (p.ej., ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (p.ej., ABT-627), inhibidores de la absorción de monoamina (p.ej., tramadol), analgésicos narcóticos (p.ej., morfina), agonistas del receptor de GABA (p.ej., gabapentina, gabapentina agente MR), agonistas del receptor  $\alpha_2$  (p.ej., clonidina), analgésicos locales (p.ej., capsaicina), medicamentos antiansiedad (p.ej., benzotiazepinas), inhibidores de la fosfodiesterasa (p.ej., sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (p.ej., apomorfina), midazolam, Ketoconazol y similares, en combinación con el compuesto de la presente invención.

El fármaco de combinación de preferencia es una preparación de insulina, un modular de la función PPAR (de preferencia pioglitazona o clorhidrato de los mismos), un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa (de preferencia voglibosa), una biguanida (de preferencia metformina o clorhidrato de los mismos), una sulfonilurea (de preferencia glibenclamida, glimepirida), mitiglinida o hidrato de la sal de calcio de la misma, nateglinida, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (de preferencia alogliptina o benzoate de los mismos, 2-[[6-

[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o succinato de los mismos, 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il-metil]-benzonitrilo o tartrato de los mismos) y similares.

Al combinar el compuesto de la presente invención con un medicamento concomitante, pueden lograrse efectos superiores, tales como

(1) una menor dosis del compuesto de la presente invención o de un medicamento concomitante en comparación con la administración individual del compuesto de la presente invención o de un medicamento concomitante,

(2) posible fijación de un período de tratamiento prolongado al seleccionar un medicamento concomitante que presenta una acción y mecanismo diferentes de aquellos del compuesto de la presente invención,

(3) posible indicación de un efecto de tratamiento sostenido al seleccionar un medicamento concomitante que presenta una acción y mecanismo diferentes de aquellos del compuesto de la presente invención,

(4) un efecto sinérgico brindado por el uso combinado del compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante son utilizados en combinación, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante no está limitado, y el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante pueden administrarse en forma simultánea, o pueden administrarse en períodos escalonados a un individuo objeto de la administración. La dosificación del medicamento concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis utilizada clínicamente, y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del individuo objeto de la administración, de la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

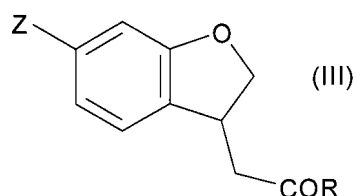
Como la vía de administración del compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante, pueden mencionarse los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante son formulados de manera simultánea para obtener una preparación individual que es administrada. (2) El compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se formulan por separado para obtener dos tipos de preparaciones que se administran de manera simultánea por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se formulan por separado para obtener dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en tiempos escalonados. (4) El compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se formulan por separado para obtener dos tipos de preparaciones que se administran de manera simultánea por diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se formulan por separado para obtener dos tipos de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración en

tiempos escalonados (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se administran en este orden o en el orden inverso), y similares.

La presente invención también se refiere a ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético, que es un compuesto útil como material de partida para producir el compuesto de la presente invención, o una sal del mismo.

El compuesto puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 17 indicado a continuación. El compuesto puede ser un racemato o una forma ópticamente activa. Como una sal del compuesto, puede mencionarse a aquellas similares a la sal del compuesto (I), dándose preferencia a una sal metálica.

Además, la presente invención provee un método de producción de una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (III):

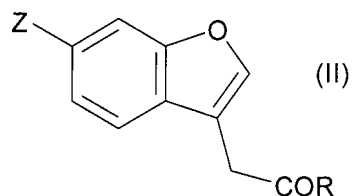


donde

Z es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal de los mismos, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II):



donde cada símbolo es como se definió antes,

o una sal de los mismos a una reacción de reducción asimétrica.

En este caso, Z de preferencia es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, de mayor preferencia un grupo hidroxilo.

R de preferencia es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, de mayor preferencia un grupo hidroxilo.

Como sales del compuesto (II) y del compuesto (III), pueden mencionarse a aquellas similares a la sal del compuesto (I) dándose preferencia a una sal metálica, respectivamente.

### Ejemplos

La presente invención se describirá en mayor detalle mediante los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos, los Ejemplos de Formulación y los Ejemplos de Ensayo, pero no está limitada a los mismos.

El concepto "temperatura ambiente" usualmente significa aproximadamente 10 hasta aproximadamente 35°C en los Ejemplos de Referencia y en los Ejemplos. El rendimiento químico es un rendimiento de aislación (mol/mol%) o se obtuvo por cromatografía líquida de alto rendimiento. La pureza óptica (rendimiento asimétrico) de formas ópticamente activas se evaluó de acuerdo con el exceso enantiomérico (% e.e.). El exceso enantiomérico se determinó mediante la siguiente fórmula:  
 exceso enantiomérico (% e.e.) =  $100 \times [(R)-(S)]/[(R)+(S)]$  o  $100 \times [(S)-(R)]/[(R)+(S)]$   
 donde (R) y (S) son cada uno un área de cada enantiómero en cromatografía líquida de alta resolución.

El solvente utilizado para la cromatografía es en % en volumen y otro "%" se refiere a porcentaje en peso.

No se incluyen en los datos el protón OH, protón NH etc. que no se pudo confirmar debido al pico ancho, a través del espectro de RMN protónica.

Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

s: singulete

d: duplete

t: triplete

q: cuarteto

m: multiplete

br: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertz

CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado

DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado

<sup>1</sup>H-RMN: resonancia magnética nuclear protónica

(R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimetilfosforano)etano

(S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-bis((2S,4S)-2,4-dietilo fosfotano)ferroceno

En los siguientes Ejemplos de Referencias y Ejemplos, se midieron el punto de fusión, el espectro de masa (MS) y el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) en las siguientes condiciones.

Herramientas de medición del punto de fusión: se utilizó el aparato de medición del punto de microfusión de Yanagimoto, o el aparato de medición del punto de fusión de Büchi, tipo B-545.

Herramientas de medición del MS: Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 o Micromass Ltd., plataforma II

Método de ionización: Electron Spray Ionization (ESI) o Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI). Salvo indicado específicamente, se utilizó ESI.

Herramientas de medición de RMN: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300, JEOL JNM-AL400.

En los Ejemplo de Referencias y los Ejemplos, se realizó la purificación mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones.

Herramientas de HPLC preparativa: Gilson, Inc., sistema de purificación de elevado rendimiento

columna: YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu\text{m}$ , 20 X 50 mm

solvente:

Solución A; agua que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético,

Solución B; acetonitrilo que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético

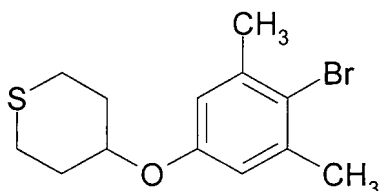
gradiente ciclo A: 0.00 min (solución A/solución B = 90/10), 1.20 min (solución A/ solución B = 90/10), 4.75 min (solución A/ solución B = 0/100), 7.30 min (solución A/ solución B = 0/100), 7.40 min (solución A /solución B = 90/10), 7.50 min (solución A /solución B = 90/10).

gradiente ciclo B: 0.00 min (solución A/ solución B = 95/5), 1.00 min (solución A/ solución B = 95/5), 5.20 min (solución A/ solución B = 5/95), 6.40 min (solución A/ solución B = 5/95), 6.50 min (solución A/ solución B = 95/5), 6.60 min (solución A/ solución B = 95/5).

caudal: 25 ml/min, método de detección: UV 220 nm

En los Ejemplos, el valor numérico en los paréntesis en el "tiempo de retención" de las condiciones de cromatografía líquida de alta resolución, muestra la relación de cada isómero óptico producido en una mezcla de isómeros ópticos.

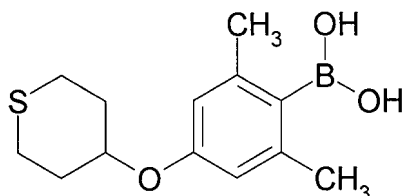
#### Ejemplo de Referencia 1 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-tetrahydro-2H-tiopirano



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (0.201 g, 1.00 mmol), tetrahydro-2H-tiopiran-4-ol (0.130 g, 1.10 mmol) y trifenilfosfina (0.341 g, 1.30 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (solución en 40% en tolueno, 0.591 ml, 1.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. Se agregaron tetrahydro-2H-tiopiran-4-ol (0.0591 g, 0.500 mmol), trifenilfosfina (0.157 g, 0.600 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (solución en 40% en tolueno, 0.272 ml, 0.600 mmol), y la mezcla se continuó agitando durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar el compuesto del título (0.261 g, rendimiento 86%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-2.07(2H, m), 2.10-2.23(2H, m), 2.37(6H, s), 2.49-2.61(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.26-4.35(1H, m), 6.65(2H, s).

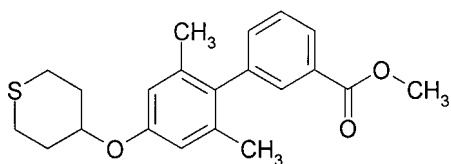
Ejemplo de Referencia 2 ácido [2,6-dimetil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]borónico



A una solución de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-tetrahydro-2H-tiopirano (3.01 g, 10.0 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se agregó gota a gota una solución de n-butilitio hexano (1.6 M, 6.57 ml, 10.5 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 hr a la misma temperatura. Se agregó triisopropilborato (6.92 ml, 30.0 mmol), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, mientras se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó ácido clorhídrico 2 M (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2.5 hr. Se separaron la capa acuosa y la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado mientras que simultáneamente se ajusta a neutral. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano frío para dar el compuesto del título (1.89 g, rendimiento 71%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.06(2H, m), 2.09-2.23(2H, m), 2.35(6H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.83-2.98(2H, m), 4.28-4.40(1H, m), 6.51(2H, s), 6.59(2H, s).

Ejemplo de Referencia 3 2',6'-dimetil-4'-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

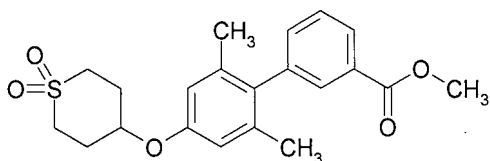


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de ácido [2,6-dimetil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]borónico y 3-bromobenzoato de metilo.

Rendimiento 86%.

punto de fusión  $69-71^{\circ}\text{C}$ .

Ejemplo de Referencia 4 4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo

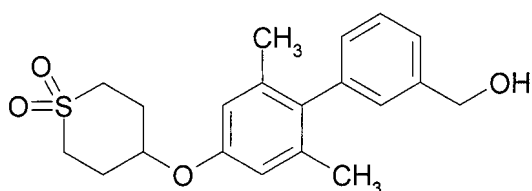


A una solución de 2',6'-dimetil-4'-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (1.56 g, 4.38 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (65%, 2.44 g, 9.20 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se

agitó durante 16 hr, durante lo cual se permitió que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con una mezcla de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y solución acuosa de tiosulfato de sodio, luego se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1.45 g, rendimiento 85%) como cristales incoloros.

punto de fusión 180°C.

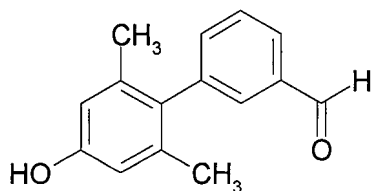
Ejemplo de Referencia 5 {4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol



A una solución de 4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo (0.128 g, 0.33 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó hidruro de litio aluminio (80%, 15.7 mg, 0.33 mmol) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 hr. Se agregó sulfato de sodio 10 hidrato (0.106 g, 0.33 mmol) en pequeñas porciones a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La sustancia insoluble se eliminó por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0.111 g, rendimiento 93%) como un polvo amorfo incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.37-3.53(2H, m), 4.63-4.70(1H, m), 4.74(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.68(2H, s), 7.05(1H, dt,  $J=7.4, 1.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.42(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

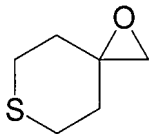
Ejemplo de Referencia 6 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



Se disolvieron 4-bromo-3,5-dimetilfenol (10.3 g, 51.0 mmol) y ácido (3-formilfenil)borónico (7.67 g, 51.2 mmol) en una mezcla de solución acuosa 1 M de carbonato de sodio (150 ml), etanol (50 ml) y tolueno (150 ml). Después de la sustitución de argón, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2.95 g, 2.55 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 hr bajo atmósfera de argón. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción, y se agregó agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se eliminó por filtración a través de celite. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar el compuesto del título (9.53 g, rendimiento 83%) como cristales color amarillo pálido. MS  $m/z$  227 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

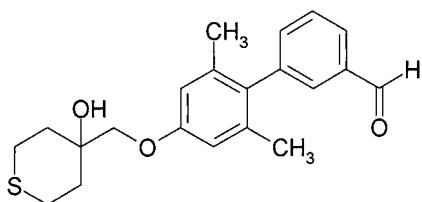
Ejemplo de Referencia 7 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano



A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (37.1 g, 165.1 mmol) en dimetilsulfóxido (120 ml) se agregó lentamente hidruro de sodio (al 60% en aceite, 6.10 g, 152.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (14.8 g, 127.0 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml) gota a gota durante 20 min a la mezcla de reacción, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se lavaron con una pequeña cantidad de hexano y se secó para dar el compuesto del título (8.22 g, rendimiento 50%) como agujas incoloras.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.85-3.01(2H, m).

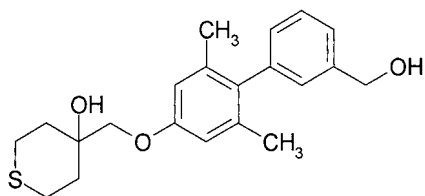
Ejemplo de Referencia 8 4'-[(4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



A una solución de 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano (6.33 g, 48.6 mmol) y 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (10.0 g, 44.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se agregó carbonato de potasio (6.11 g, 44.2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de diisopropiléter para dar el compuesto del título (12.3 g, rendimiento 78%) como cristales incoloros.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.77-1.91(2H, m), 2.00(6H, s), 2.06-2.16(2H, m), 2.19(1H, s), 2.42-2.53(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 3.81(2H, s), 6.69(2H, s), 7.41(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.59(1H, t, J=7.5Hz), 7.66(1H, t, J=1.5Hz), 7.87(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 10.05(1H, s).

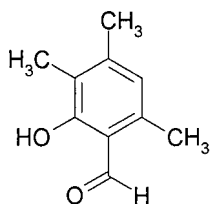
Ejemplo de Referencia 9 4-({[3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-il]oxi}metil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol



A una solución de 4'-[(4-hidroxitetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2.12 g, 5.95 mmol) en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (4 ml) se agregó borohidruro de sodio (0.225 g, 5.95 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.87 g, rendimiento 88%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.76-1.90(2H, m), 2.01(6H, s), 2.05-2.16(2H, m), 2.20(1H, s), 2.40-2.53(2H, m), 3.03-3.18(2H, m), 3.80(2H, s), 4.73(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.67(2H, s), 7.02-7.09(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

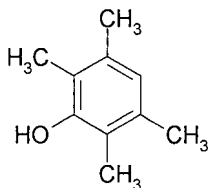
#### Ejemplo de Referencia 10 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído



Una solución de 2,3,5-trimetilfenol (13.6 g, 100 mmol,) en diclorometano (20 ml) se enfrió con hielo, se agregó tetracloruro de titanio (41.7 g, 220 mmol) gota a gota durante 0.5 hr bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr. Se agregó metiléter de diclorometilo (11.5 g, 100 mmol) gota a gota, y la mezcla se continuó agitando durante 6 hr. La mezcla de reacción se trató con solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 50:50) para dar el compuesto del título (6.58 g, rendimiento 40%) como cristales color marrón pálido.

MS  $m/z$  165 ( $M + H$ ) $^+$ .

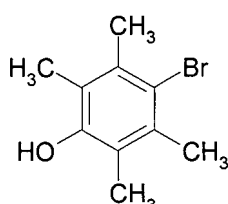
#### Ejemplo de Referencia 11 2,3,5,6-tetrametilfenol



2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído (6.58 g, 40.1 mmol) se disolvió en metanol (120 ml), se agregó paladio sobre carbón al 10% (producto que contiene 50% de agua, 1.0 g) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 hr. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de metanol para dar el compuesto del título (0.73 g, rendimiento 12%) como cristales incoloros. La solución madre se concentró a presión reducida para obtener una segunda cosecha (5.10 g, rendimiento 85%).

MS m/z 151 (M + H)<sup>+</sup>.

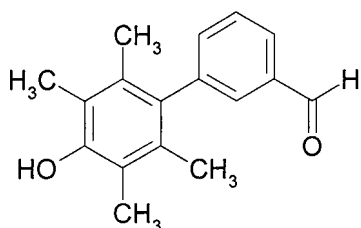
#### Ejemplo de Referencia 12 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol



A una suspensión de 2,3,5,6-tetrametilfenol (5.10 g, 34.0 mmol) en ácido acético (90 ml) se agregó gota a gota una solución de bromo (1.98 ml, 38.6 mmol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con éter de petróleo para dar el compuesto del título (5.10 g, rendimiento 66%) como cristales color amarillo pálido. La solución madre se concentró a presión reducida, y se lavó con éter de petróleo para obtener una segunda cosecha (1.38 g, rendimiento 18%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,23(6H, s), 2.40(6H, s), 4.59(1H, s).

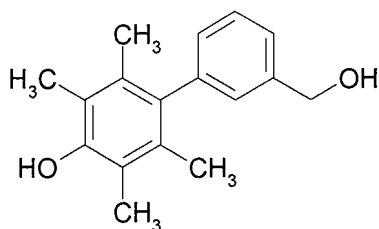
#### Ejemplo de Referencia 13 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol y ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimiento 79%.

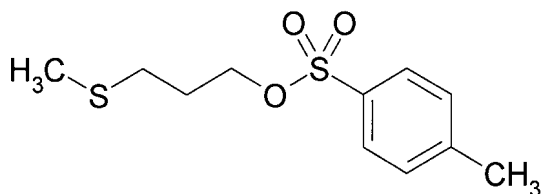
MS m/z 255 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 14 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol



Una solución de 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldehído (2.03 g, 8.00 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió con hielo, se agregó borohidruro de sodio (90%, 0.336 g, 8.00 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.90 g, rendimiento 93%) como cristales incoloros. punto de fusión 152-153°C.

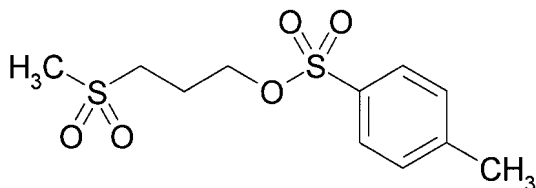
Ejemplo de Referencia 15 3-(metiltio)propilo 4-metilbenzosulfonato



Una solución de 3-(metiltio)-1-propanol (5.30 g, 50.0 mmol), trietilamina (10.5 ml, 75.0 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina (0.861 g, 5.00 mmol) en tolueno (50 ml) se enfrió con hielo, y una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (14.3 g, 75.0 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completar el agregado gota a gota, la mezcla se agitó durante 3 hr, mientras se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar el compuesto del título (12.2 g, rendimiento 94%) como un aceite incoloro.

MS m/z 261 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 16 3-(metilsulfonil)propilo 4-metilbenzosulfonato

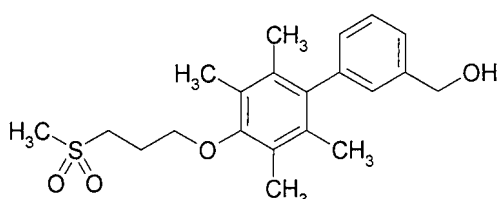


A una solución de 4-metilbenzosulfonato de 3-(metiltio)propilo (12.2 g, 46.9 mmol) en metanol (250 ml) se agregó gota a gota una solución de peroxisulfato de potasio (nombre comercial: OXONE, 57.7 g, 93.8 mmol) en agua (250 ml) bajo enfriamiento con

hielo. Después de completar el agregado gota a gota, la mezcla se agitó durante 20 hr, durante lo cual se permitió que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente. El metanol se evaporó a presión reducida, y la mezcla se diluyó con agua, y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (13.1 g, rendimiento 96%) como cristales incoloros.

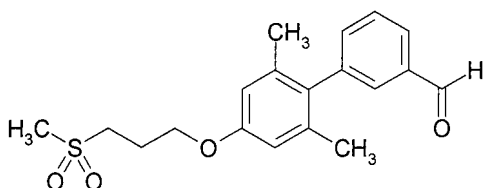
MS m/z 293 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 17 {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



A una solución de 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol (0.616 g, 2.40 mmol) y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (1.05 g, 3.60 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó carbonato de potasio (0.597 g, 4.32 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 12 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.577 g, rendimiento 85%) como cristales incoloros. punto de fusión 132-134°C.

Ejemplo de Referencia 18 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído

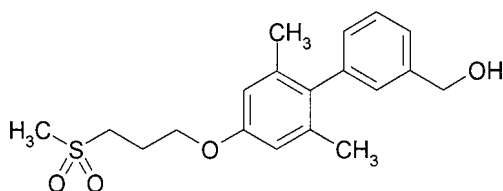


A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2.26 g, 10.0 mmol) y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3.51 g, 12.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó carbonato de potasio (1.80 g, 13.0 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 -

80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.68 g, rendimiento 77%) como cristales incoloros.

MS m/z 347 (M + H)<sup>+</sup>.

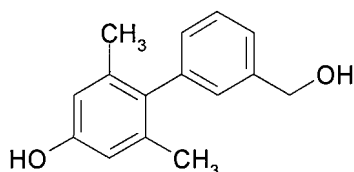
Ejemplo de Referencia 19 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Una solución de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2.66 g, 7.68 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió con hielo, se agregó borohidruro de sodio (90%, 0.323 g, 7.68 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.60 g, rendimiento 97%) como cristales incoloros.

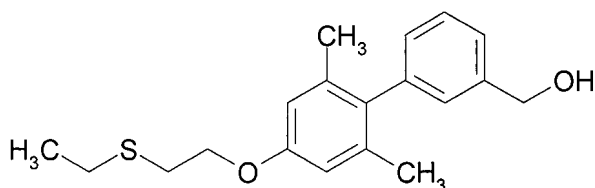
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 2.00(6H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.31(2H, m), 4.13(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.64(2H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.5Hz).

Ejemplo de Referencia 20 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol



Una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (6.95 g, 30.7 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml) se enfrió con hielo, borohidruro de sodio (90%, 1.29 g, 30.7 mmol) se adicionó, y la mezcla se agitó durante 20 hr bajo atmósfera de nitrógeno, durante lo cual se permitió que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, El residuo se trató con ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (6.56 g, rendimiento 93%) como cristales incoloros. punto de fusión 175°C.

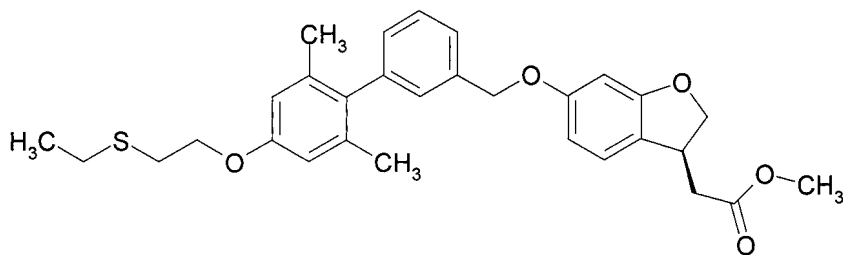
Ejemplo de Referencia 21 {4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol



A una solución de 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol (1.83 g, 8.00 mmol) y etilsulfuro de 2-cloroetilo (1.07 ml, 12.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agregaron carbonato de potasio (1.33 g, 9.60 mmol) y yoduro de potasio (0.132 g, 0.800 mmol), y la mezcla se agitó a 95°C durante 24 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar el compuesto del título (1.19 g, rendimiento 47%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.67(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.67(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.92(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.16(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.66(2H, s), 7.06(1H, dt,  $J=7.3, 1.3\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.30-7.36(1H, m), 7.41(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

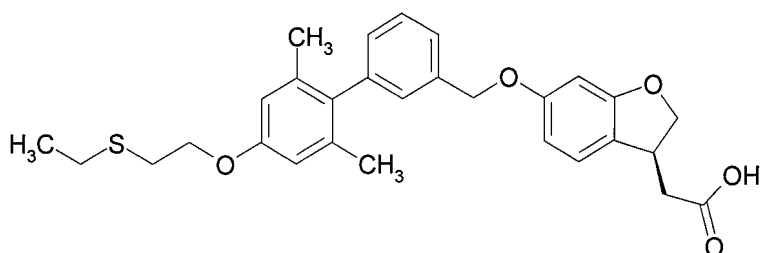
Ejemplo de Referencia 22 [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.250 g, 1.20 mmol), {4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol (0.380 g, 1.20 mmol) y tributilfosfina (0.388 g, 1.92 mmol) en tolueno (20 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.484 g, 1.92 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (10 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (0.363 g, rendimiento 60%) como un aceite color amarillo pálido.

MS  $m/z$  507 ( $M + H$ ) $^+$ .

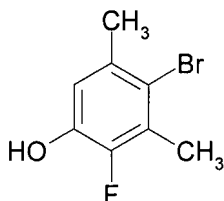
Ejemplo de Referencia 23 Ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.358 g, 0.707 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (1.5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.750 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0.309 g, rendimiento 89%) como un aceite incoloro.

MS m/z 493 (M + H)<sup>+</sup>.

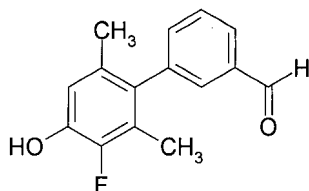
#### Ejemplo de Referencia 24 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (2.00 g, 9.95 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agregó triflato de N-fluoropiridinio (6.15 g, 24.9 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 hr. La mezcla de reacción se trató con una solución 1 M acuosa de tiosulfato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 30:70) para dar el compuesto del título (0.790 g, rendimiento 36%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29-2.36(6H, m), 5.04(1H, d, J=4.0Hz), 6.79(1H, d, J=9.0Hz).

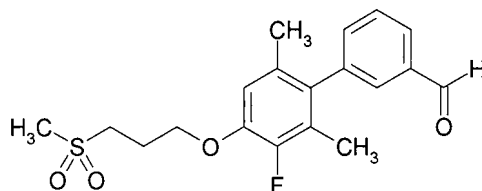
#### Ejemplo de Referencia 25 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol y ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimiento 49%.

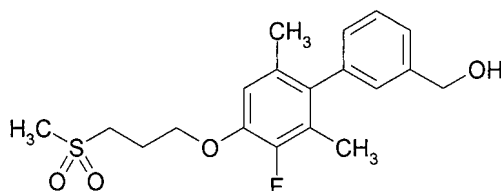
MS m/z 245 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 26 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído



A una solución de 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2.44 g, 10.0 mmol) y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3.51 g, 12.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó carbonato de potasio (1.80 g, 13.0 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (3.45 g, rendimiento 95%) como cristales incoloros. MS m/z 365 (M + H)<sup>+</sup>.

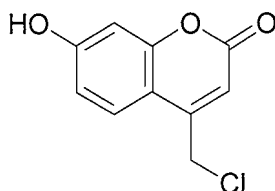
Ejemplo de Referencia 27 {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Una solución de 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2.77 g, 8.00 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió con hielo, se agregó borohidruro de sodio (90%, 0.336 g, 8.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.75 g, rendimiento 94%) como cristales incoloros.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67(1H, t, J=5.9Hz), 1.91-1.95(3H, m), 1.97(3H, s), 2.32-2.45(2H, m), 2.98(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 4.20(2H, t, J=5.8Hz), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 6.70(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, s), 7.32-7.47(2H, m).

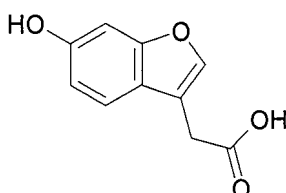
Ejemplo de Referencia 28 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona



Bajo enfriamiento con hielo, se disolvió 4-cloroacetoacetato de etilo (14.0 g, 85.0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml), se agregó resorcinol (8.81 g, 80.0 mmol) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (14.1 g, rendimiento 84%) como un polvo color beige.

MS  $m/z$  211 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

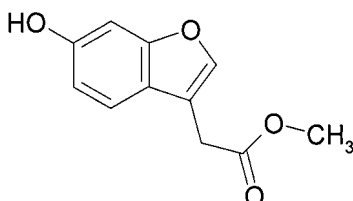
Ejemplo de Referencia 29 ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético



Se disolvió 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (10.9 g, 51.8 mmol) en una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (500 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 hr. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción, se acidificó con ácido sulfúrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8.27 g, rendimiento 83%) como cristales marrones.

MS  $m/z$  193 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

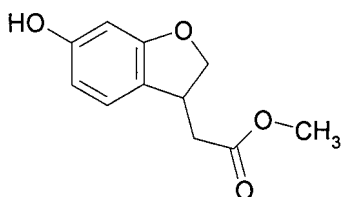
Ejemplo de Referencia 30 (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



Se suspendió ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético (9.85 g, 51.3 mmol) en metanol (45 ml), se agregó ácido sulfúrico concentrado (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con dietiléter. El extracto se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50.), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (7.38 g, rendimiento 70%) como prismas color amarillo pálido.

MS  $m/z$  207 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

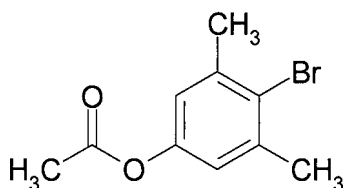
Ejemplo de Referencia 31 (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



A una solución de (6-hidroxí-1-benzofuran-3-il)-acetato de metilo (11.4 g, 55.3 mmol) en metanol (100 ml) se agregó paladio sobre carbón al 10% (producto que contiene 50% de agua, 2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón). El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 50:50), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (8.74 g, rendimiento 76%) como prismas incoloros.

MS  $m/z$  209 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

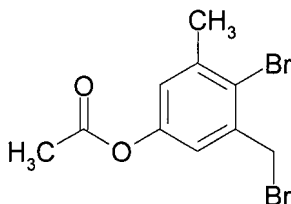
Ejemplo de Referencia 32 4-bromo-3,5-dimetilfenilo acetato



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (10.1 g, 50.0 mmol) en piridina (13 ml) se agregó anhídrido acético (7.66 g, 38.6 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con 0.5 M ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12.1 g, rendimiento 99%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.28(3H, s), 2.40(6H, s), 6.82(2H, s).

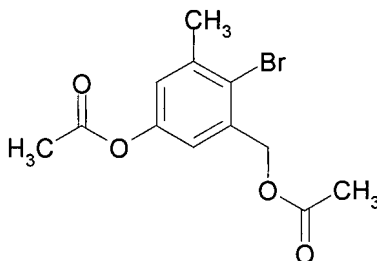
Ejemplo de Referencia 33 acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo



Una suspensión de acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo (12.1 g, 49.8 mmol), N-bromosuccinimida (9.79 g, 55.0 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (82.1 mg, 0.500 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se agitó a 75°C durante 5 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con dietiléter, la sustancia no soluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (11.7 g, rendimiento 73%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29(3H, s), 2.43(3H, s), 4.60(2H, s), 6.97(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

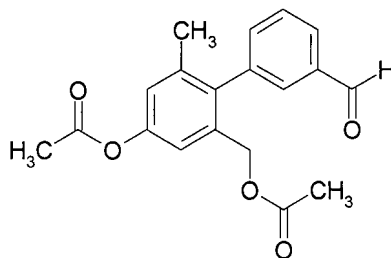
Ejemplo de Referencia 34 acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbencilo



A una solución de acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo (11.7 g, 36.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agregó acetato de sodio (5.96 g, 72.6 mmol), y la mezcla se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 4 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (7.29 g, rendimiento 67%) como un aceite color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.15(3H, s), 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 5.18(2H, s), 6.95-7.03(2H, m).

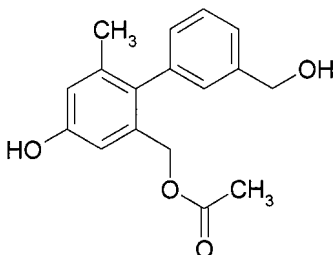
Ejemplo de Referencia 35 (4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo a partir de acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbencilo y ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimiento 50%.

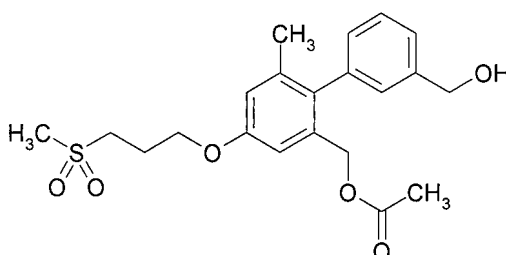
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00(3H, s), 2.03(3H, s), 2.33(3H, s), 4.74(2H, s), 7.02(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.43-7.48(1H, m), 7.62(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.71(1H, t,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.88-7.93(1H, m), 10.05(1H, s).

Ejemplo de Referencia 36 [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]acetato de metilo



A una solución de (4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)acetato de metilo (1.63 g, 4.99 mmol) en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml) se agregó borohidruro de sodio (90%, 0.210 g, 5.00 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de ácido cítrico acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 80:20) para dar el compuesto del título (1.02 g, rendimiento 71%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00(3H, s), 2.01(3H, s), 4.72(2H, s), 4.75(2H, s), 5.20(1H, br s), 6.73(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(1H, m), 7.15(1H, s), 7.31-7.43(2H, m).

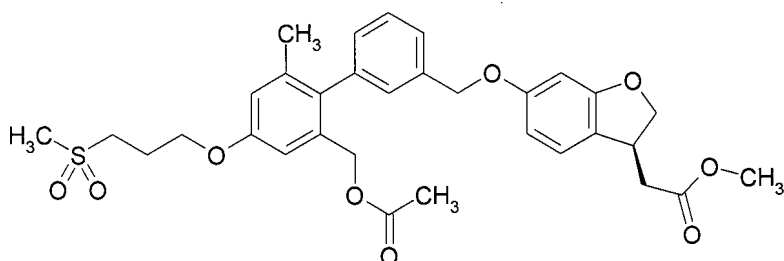
Ejemplo de Referencia 37 {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-2-il}acetato de metilo



A una solución de [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]acetato de metilo (1.02 g, 3.56 mmol) y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (1.25 g, 4.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó carbonato de potasio (0.640 g, 4.32 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 21 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) para dar el compuesto del título (0.87 g, rendimiento 60%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.72(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.76(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.10(1H, m), 7.15(1H, s), 7.32-7.43(2H, m).

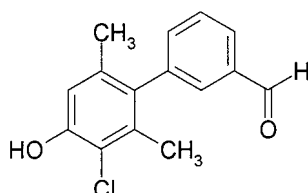
Ejemplo de Referencia 38 [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.208 g, 1.00 mmol), {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonyl)-propoxi]-bifenil-2-il}acetato de metilo (0.360 g, 1.00 mmol) y tributilfosfina (0.324 g, 1.60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.404 g, 1.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0.432 g, rendimiento 79%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01(6H, s), 2.31-2.42(2H, m), 2.50-2.61(1H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.98(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 3.72(3H, s), 3.75-3.86(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 4.26(1H, dd,  $J=9.2, 6.0\text{Hz}$ ), 4.71-4.79(3H, m), 5.04(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.07-7.12(1H, m), 7.19(1H, s), 7.36-7.45(2H, m).

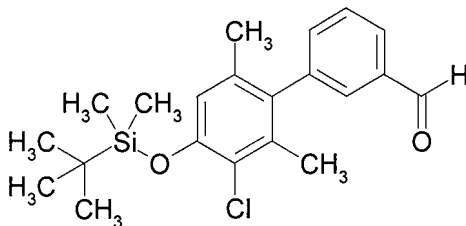
#### Ejemplo de Referencia 39 3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (11.3 g, 50.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó N-clorosuccinimida (6.68 g, 50.0 mmol) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 hr, y luego a 50°C durante 3 hr. Se agregó N-clorosuccinimida (1.34 g, 10.0 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr. Se agregó nuevamente N-clorosuccinimida (0.668 g, 5.00 mmol) y la mezcla se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (8.47 g, rendimiento 65%) como cristales incoloros.

MS  $m/z$  261 ( $M + H$ ) $^+$ .

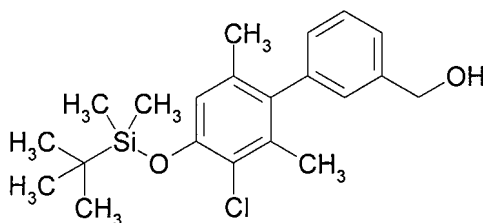
Ejemplo de Referencia 40 4'-[[ter-butil-(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



A una solución de 3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (1.41 g, 5.41 mmol) e imidazol (1.10 g, 16.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se agregó ter-butildimetilclorosilano (1.22 g, 8.09 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con dietiléter. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar el compuesto del título (1.78 g, rendimiento 88%) como un aceite incoloro.

MS m/z 375 (M + H)<sup>+</sup>.

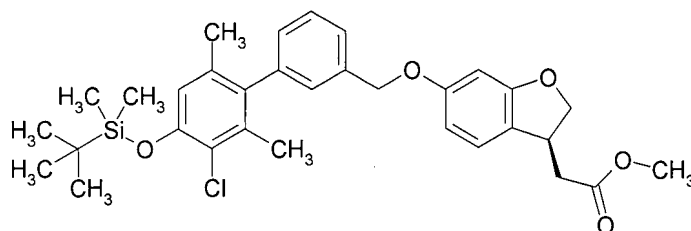
Ejemplo de Referencia 41 (4'-[[ter-butil-(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol



A una solución de 4'-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (1.78 g, 4.75 mmol) en una mezcla de solvente en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml) se agregó borohidruro de sodio (90%, 90 mg, 2.38 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (1.74 g, rendimiento 97%) como un aceite incoloro.

MS m/z 377 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 42 {(3S)-6-[(4'-[[ter-butil-(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo

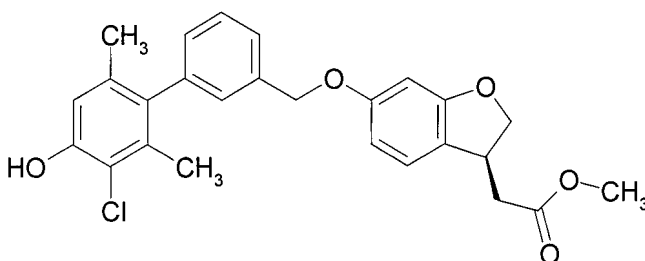


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de (4'-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato.

Rendimiento 77%.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

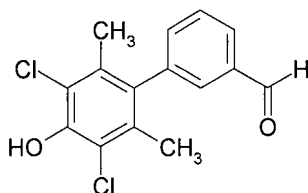
Ejemplo de Referencia 43 {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo



A una solución de {(3S)-6-[(4'-[[ter-butil-(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo (2.01 g, 3.54 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó un solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio tetrahidrofurano (3.9 ml, 3.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar el compuesto del título (1.41 g, rendimiento 88%) como un aceite incoloro.

MS m/z 453 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 44 3',5'-dicloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído

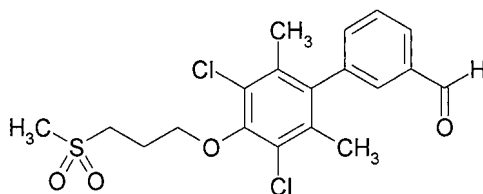


A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (11.3 g, 50.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó N-clorosuccinimida (13.4 g, 100 mmol) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr, y luego a 50°C durante 2 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (8.88 g, rendimiento 60%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03(6H, s), 6.00(1H, s), 7.35-7.40(1H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.88-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

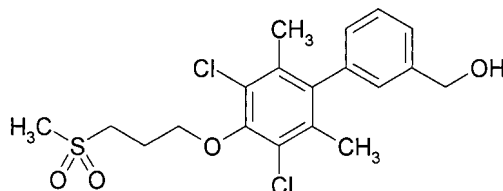
Ejemplo de Referencia 45 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 3',5'-dicloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído y 3-(metilsulfonil)propilo 4-metilbenzosulfonato. Rendimiento 53%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03(6H, s), 2.37-2.48(2H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.51(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.34-7.39(1H, m), 7.61-7.68(2H, m), 7.89-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

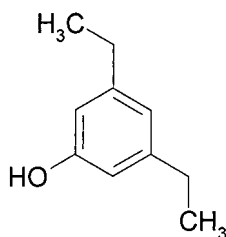
Ejemplo de Referencia 46 [3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il]metanol



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído. Rendimiento 98%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.03(6H, s), 2.36-2.47(2H, m), 3.00(3H, s), 3.43-3.51(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.97-7.03(1H, m), 7.07-7.08(1H, m), 7.36-7.48(2H, m).

Ejemplo de Referencia 47 3,5-diethylfenol

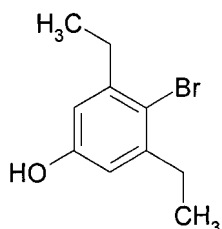


Se agitó una mezcla de 4-etilfenol (25.7 g, 210 mmol) y cloruro de aluminio (62.5 g, 469 mmol) a  $115^\circ\text{C}$  durante 4 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a  $60^\circ\text{C}$ , y se vertió en agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (12.3 g, rendimiento 78%) como un aceite marrón-rojizo.

MS m/z 151 (M + H)<sup>+</sup>.

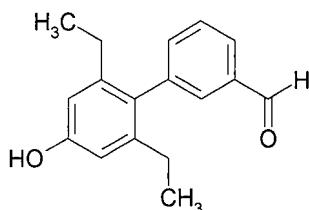
Ejemplo de Referencia 48 4-bromo-3,5-dietilfenol



A una solución de 3,5-dietilfenol (9.30 g, 61.9 mmol) en metanol (100 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (29.8 g, 61.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. El solvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano para dar el compuesto del título (1.85 g) como cristales incoloros. El licor madre se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8.68 g) como cristales marrón oscuro (total 10.5 g, total Rendimiento 74%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21(6H, t, J=7.6Hz), 2.73(4H, q, J=7.6Hz), 4.65(1H, s), 6.59(2H, s).

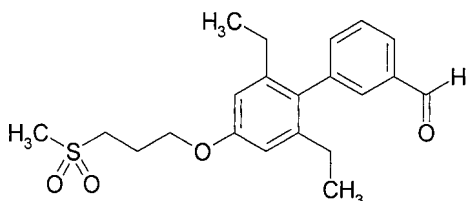
Ejemplo de Referencia 49 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo a partir de 4-bromo-3,5-dietilfenol y ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimiento 68%.

MS m/z 255 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 50 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído

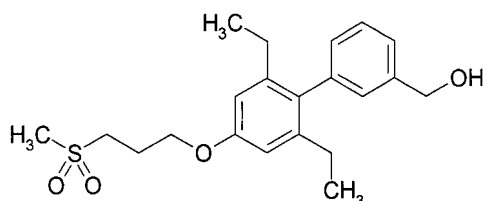


A una solución de 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldehído (2.44 g, 9.59 mmol) y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3.36 g, 11.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó carbonato de potasio (1.73 g, 12.5 mmol), y la mezcla

se agitó a 90°C durante 70 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (2.86 g, rendimiento 80%) como un aceite color amarillo pálido.

MS m/z 375 (M + H)<sup>+</sup>.

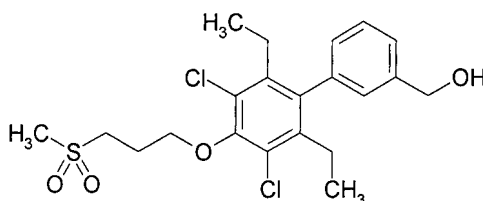
Ejemplo de Referencia 51 {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Una solución de 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2.86 g, 7.64 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (16 ml) se enfrió con hielo, se agregó borohidruro de sodio (90%, 0.161 g, 3.82 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:80 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.41 g, rendimiento 84%) como cristales incoloros.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01(6H, t, J=7.5Hz), 1.66(1H, t, J=5.9Hz), 2.24-2.42(6H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 4.16(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.67(2H; s), 7.06-7.10(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.32-7.43(2H, m).

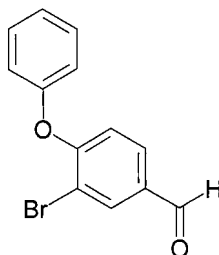
Ejemplo de Referencia 52 {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



A una solución de {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0.377 g, 1.00 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó N-clorosuccinimida (0.267 g, 2.00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 15:85 - 50:50) para dar el compuesto del título (0.260 g, rendimiento 58%) como un aceite incoloro.

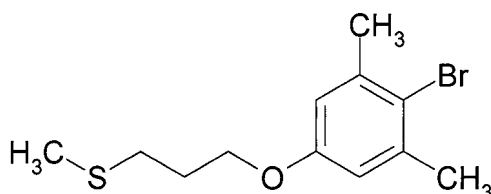
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(6H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.74(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.36-2.48(6H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.53(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(1H, m), 7.14(1H, s), 7.37-7.47(2H, m).

Ejemplo de Referencia 53 3-bromo-4-fenoxibenzaldehído



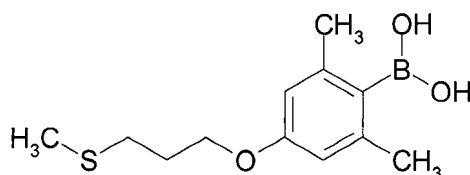
A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (2.03 g, 10.0 mmol) y fenol (0.941 g, 10.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó carbonato de potasio (1.66 g, 12.0 mmol), y la mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 15:85) para dar el compuesto del título (2.27 g, rendimiento 82%) como un aceite color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.72(1H, dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.89(1H, s).

Ejemplo de Referencia 54 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propoxi]benceno



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (4.02 g, 20.0 mmol), 3-(metiltio)-1-propanol (2.12 g, 20.0 mmol) y tributilfosfina (7.97 ml, 32.0 mmol) en tolueno (320 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.07 g, 32.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (160 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia no soluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (5.03 g, rendimiento 87%) como un aceite color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.37(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.02(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.65(2H, s).

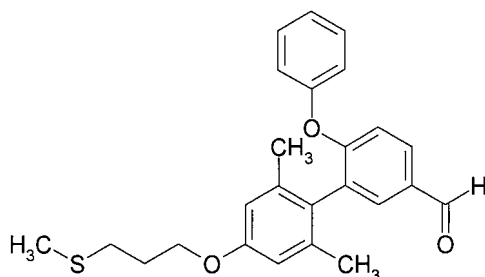
Ejemplo de Referencia 55 Ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borónico



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propoxi]-benceno. Rendimiento 87%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.53(2H, s), 6.55(2H, s).

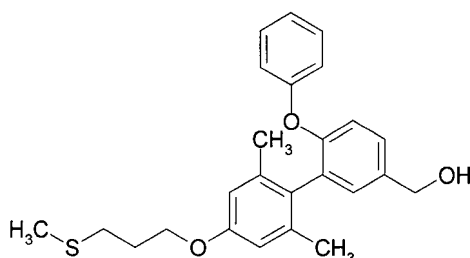
Ejemplo de Referencia 56 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldehído



3-Bromo-4-fenoxibenzaldehído (1.11 g, 4.00 mmol), ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borónico (1.02 g, 4.00 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0.263 g, 0.640 mmol) y fosfato tripotásico (1.70 g, 8.00 mmol) se disolvieron en una mezcla de solvente de tolueno (20 ml) y agua (4 ml). Después de la sustitución de argón, se agregó tris-(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0.147 g, 0.160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 hr bajo atmósfera de argón. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción, y se agregó agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se eliminó por filtración a través de celite. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar el compuesto del título (1.13 g, rendimiento 70%) como un aceite amarillo.

MS  $m/z$  407 ( $M + H$ ) $^+$ .

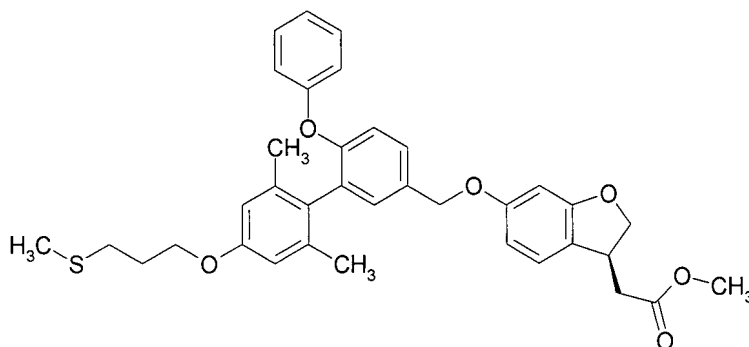
Ejemplo de Referencia 57 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldehído. Rendimiento 92%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.00-2.10(8H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.69(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.61(2H, s), 6.82-6.89(2H, m), 6.93-7.04(2H, m), 7.14(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.18-7.32(3H, m).

Ejemplo de Referencia 58 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

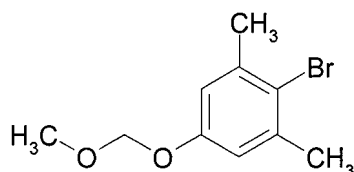


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato.

Rendimiento 71%.

MS  $m/z$  599 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

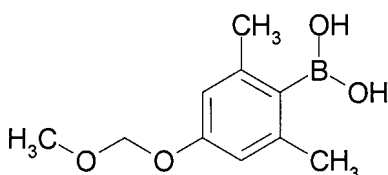
Ejemplo de Referencia 59 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenceno



Bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó hexano (50 ml) a hidruro de sodio (al 50% en aceite, 12.6 g, 264 mmol). La mezcla se agitó durante 30 sec, y se dejó reposar, y se eliminó el sobrenadante. A la misma se agregó tetrahidrofurano (460 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (53.0 g, 264 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) lentamente gota a gota. Después de completar el agregado gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se permitió calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 min. Luego, se agregó metiléter de clorometilo (22.3 g, 277 mmol) lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 hr. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (80 ml). Se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida, y el residuo se extrajo con dietiléter. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 10:90) para dar el compuesto del título (47.6 g, rendimiento 74%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.38(6H, s), 3.47(3H, s), 5.13(2H, s), 6.79(2H, s).

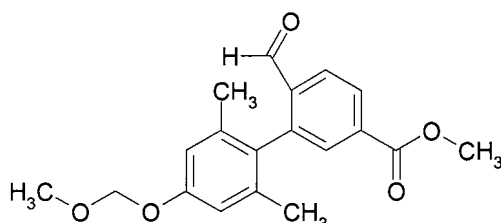
Ejemplo de Referencia 60 Ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil]borónico



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenceno. Rendimiento 91%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36(6H, s), 3.46(3H, s), 4.65(2H, s), 5.15(2H, s), 6.68(2H, s).

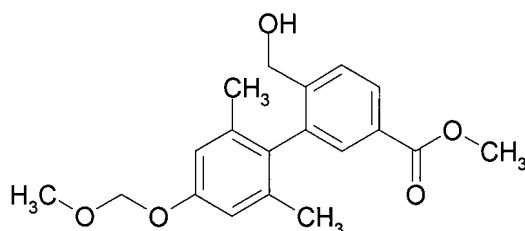
Ejemplo de Referencia 61 6-formil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo a partir de ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil]borónico y 3-bromo-4-formilbenzoate de metilo. Rendimiento 79%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94(6H, s), 3.52(3H, s), 3.95(3H, s), 5.21(2H, s), 6.84(2H, s), 7.89-7.91(1H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.11-8.17(1H, m), 9.73(1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

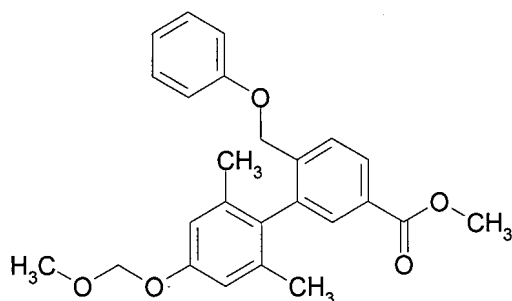
Ejemplo de Referencia 62 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 6-formil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo. Rendimiento 93%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.92(6H, s), 3.52(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.20(2H, s), 6.81(2H, s), 7.68(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ ).

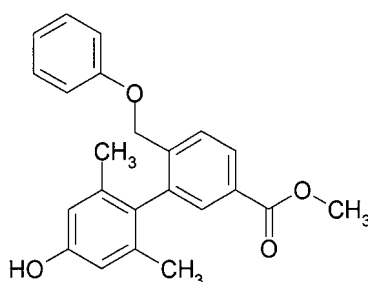
Ejemplo de Referencia 63 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo y fenol. Rendimiento 96%.

MS m/z 407 (M + H)<sup>+</sup>.

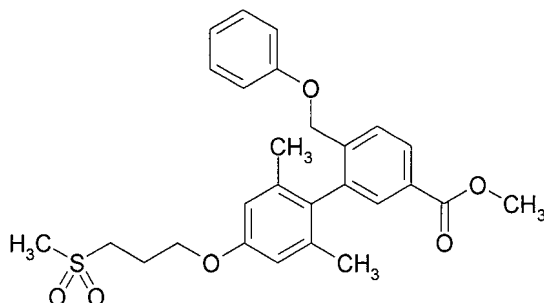
Ejemplo de Referencia 64 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo (1.77 g, 4.35 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (10 ml) y dimetoxietano (5 ml) se agregó una solución al 10% de clorhidrato-metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 16 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía con columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 25:75) para dar el compuesto del título (1.47 g, rendimiento 93%) como un polvo amorfo incoloro.

MS m/z 363 (M + H)<sup>+</sup>.

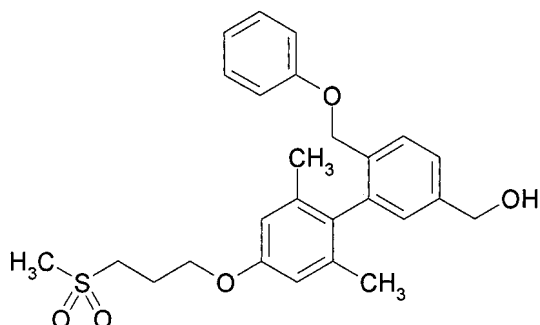
Ejemplo de Referencia 65 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)-bifenil-3-carboxilato de metilo y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo. Rendimiento 92%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.96(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.91(3H, s), 4.13(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 6.65(2H, s), 6.77-6.85(2H, m), 6.88-6.97(1H, m), 7.17-7.28(2H, m), 7.71-7.80(2H, m), 8.07(1H, dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ ).

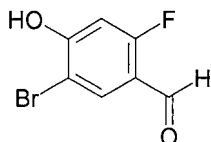
Ejemplo de Referencia 66 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo. Rendimiento 100%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.96(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 4.11(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.64(2H, s), 4.74(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.88-6.96(1H, m), 7.08(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.26(2H, m), 7.40(1H, dd,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

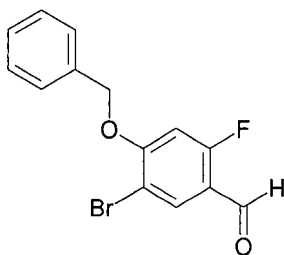
Ejemplo de Referencia 67 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído



A una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (2.16 g, 15.4 mmol) en ácido acético (70 ml) se agregó una solución de bromo (2.71 g, 17.0 mmol) en ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a  $45^\circ\text{C}$  durante 26 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó salmuera al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (2.74 g, rendimiento 81%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85(1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.96(1H, s), 12.08(1H, br s).

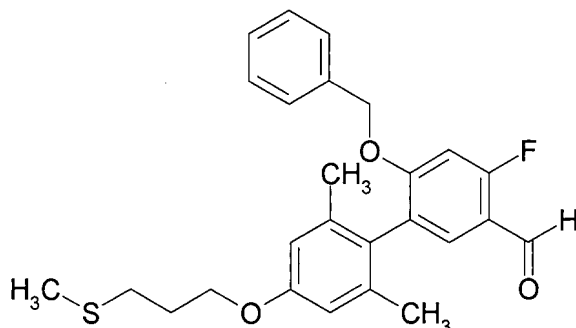
Ejemplo de Referencia 68 4-(benciloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído y bromuro de bencilo. Rendimiento 85%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.35(2H, s), 7.33-7.53(6H, m), 8.01(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 10.03(1H, s).

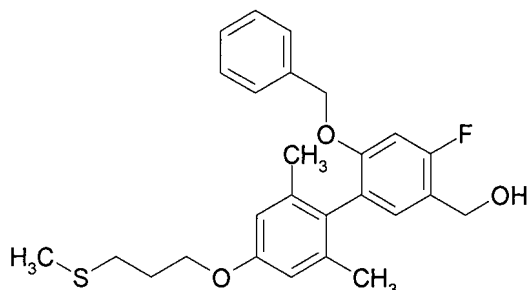
Ejemplo de Referencia 69 6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-carbaldehído



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo a partir de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldehído y ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borónico. Rendimiento 88%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97(6H, s), 2.06-2.12(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.09(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 6.67(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.22(2H, m), 7.27-7.36(3H, m), 7.58(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 10.23(1H, s).

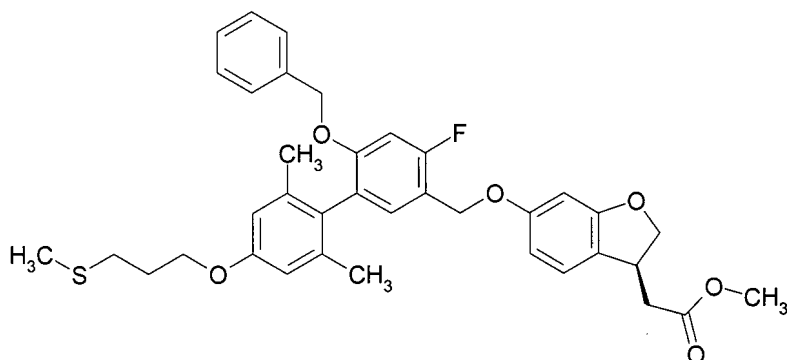
Ejemplo de Referencia 70 {6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-carbaldehído. Rendimiento 89%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.99(6H, s), 2.03-2.14(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.09(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.69(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.01(2H, s), 6.67(2H, s), 6.72(1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.20(2H, m), 7.20-7.34(3H, m).

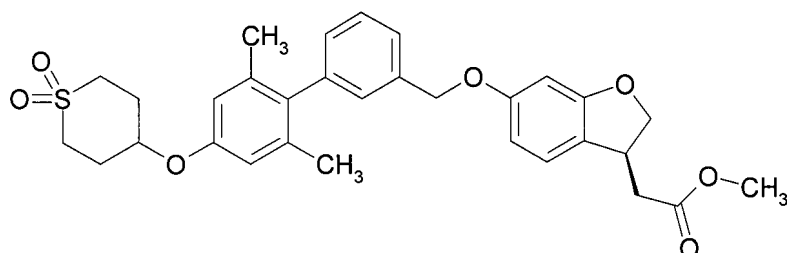
Ejemplo de Referencia 71 [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de {6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato. Rendimiento 80%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97(6H, s), 2.04-2.13(2H, m), 2.14(3H, s), 2.54(1H, dd,  $J=16.5$ , 9.3Hz), 2.66-2.79(3H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.85(1H, m), 4.08(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.25(1H, dd,  $J=9.1$ , 6.1Hz), 4.74(1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.66(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.34(5H, m).

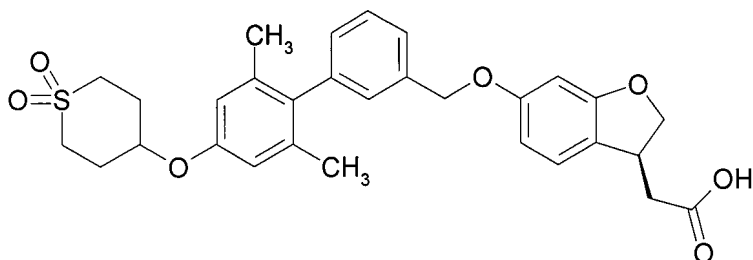
**Ejemplo 1** [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.208 g, 1.00 mmol), {4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol (0.360 g, 1.00 mmol) y tributilfosfina (0.324 g, 1.60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.404 g, 1.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0.432 g, rendimiento 79%) como un aceite incoloro.

MS  $m/z$  551 ( $M + H$ ) $^+$ .

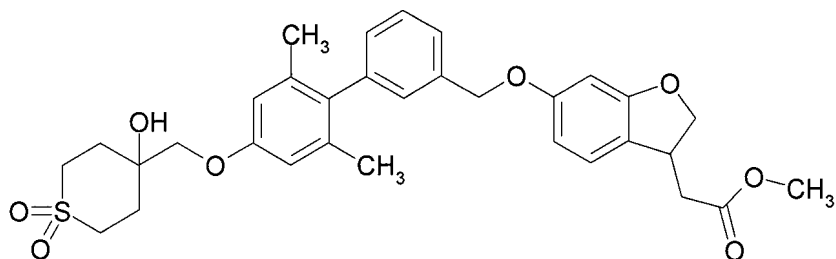
**Ejemplo 2** Ácido [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetil-bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.427 g, 0.775 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.352 g, rendimiento 85%) como cristales incoloros.

MS m/z 537 (M + H)<sup>+</sup>.

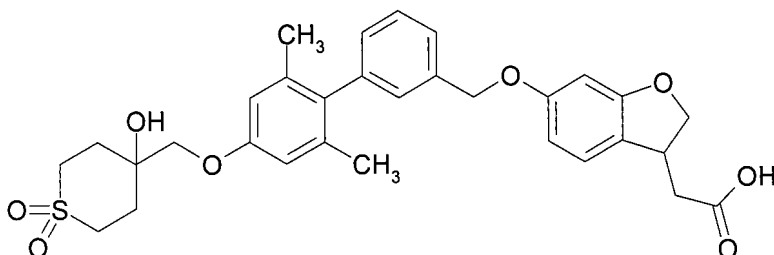
Ejemplo 3 [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



A una solución de [6-({4'-[(4-hidroxitetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.689 g, 1.26 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (72%, 0.602 g, 2.51 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.416 g, rendimiento 57%) como cristales incoloros.

MS m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

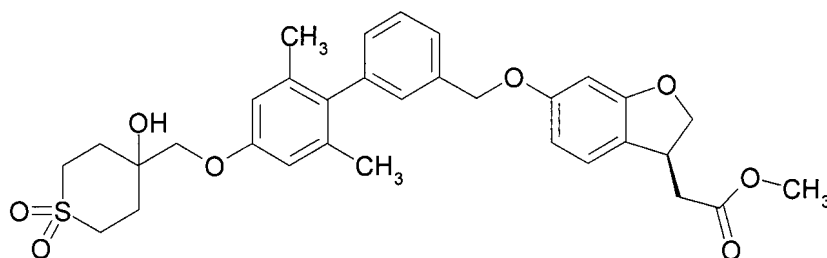
Ejemplo 4 Ácido [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



Del mismo modo que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimiento 89%.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

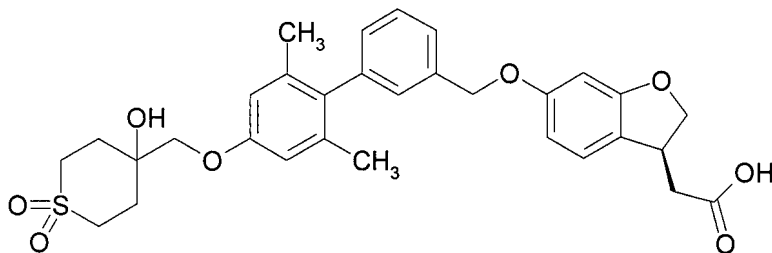
**Ejemplo 5** [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



A una solución de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (1.43 g, 2.61 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (65%, 1.39 g, 5.22 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio, una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.20 g, rendimiento 79%) como cristales incoloros.

MS m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6** ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetil-bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetil-bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

(0.482 g, 0.830 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.358 g, rendimiento 76%) como cristales incoloros.

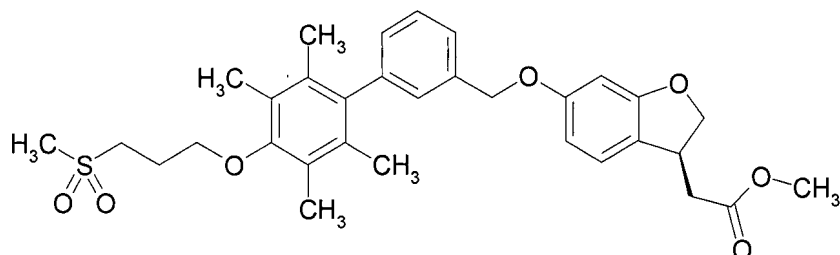
MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>S

Calculado: C, 65.71; H, 6.05.

Experimental: C, 65.69; H, 6.03.

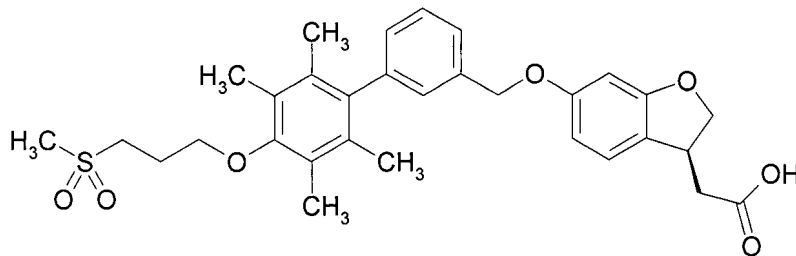
**Ejemplo 7** [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.208 g, 1.00 mmol), {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]-bifenil-3-il}metanol (0.377 g, 1.00 mmol) y tributilfosfina (0.324 g, 1.60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.404 g, 1.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 80:20) para dar el compuesto del título (0.462 g, rendimiento 82%) como un aceite incoloro.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8** ácido [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

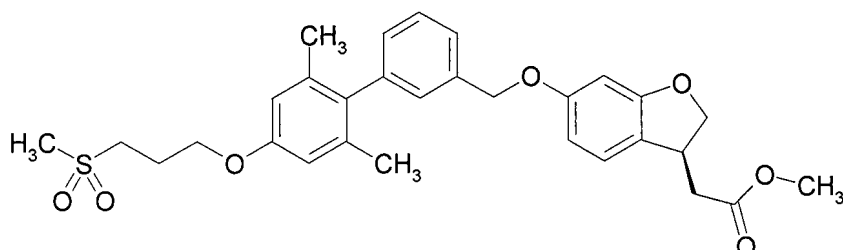


A una solución de [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.457 g, 0.806 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución

acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.417 g, rendimiento 94%) como cristales incoloros.

MS m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

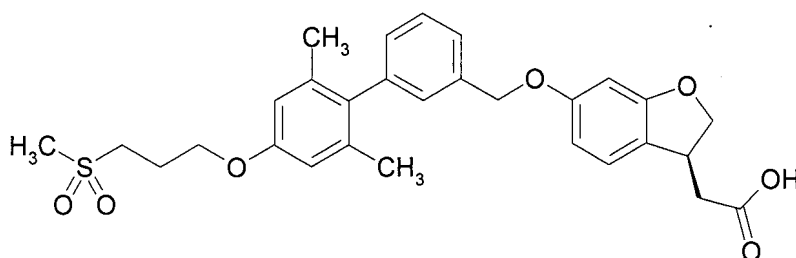
**Ejemplo 9** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.208 g, 1.00 mmol), {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-bifenil-3-il}metanol (0.348 g, 1.00 mmol) y tributilfosfina (0.324 g, 1.60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.404 g, 1.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) para dar el compuesto del título (0.442 g, rendimiento 82%) como un aceite incoloro.

MS m/z 539 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10** ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.438 g, 0.813 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se

recristalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.377 g, rendimiento 88%) como cristales incoloros.

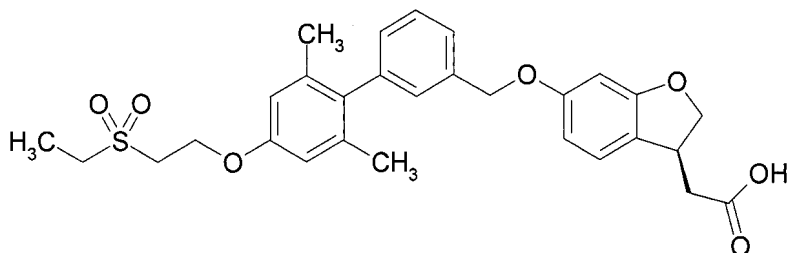
MS  $m/z$  525 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Análisis elemental para  $C_{29}H_{32}O_7S$

Calculado: C, 66.39; H, 6.15.

Experimental: C, 66.23; H, 6.14.

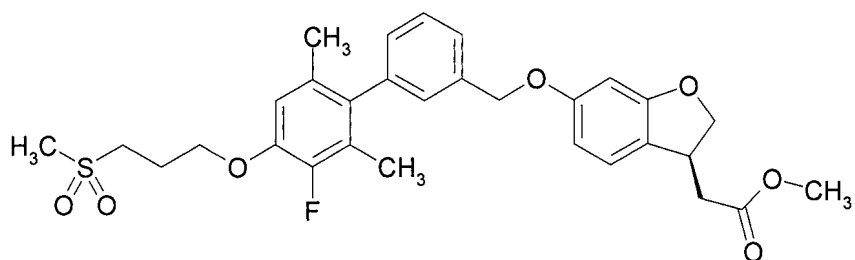
**Ejemplo 11** ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etilsulfonil)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (0.304 g, 0.617 mmol) en metanol (10 ml) se agregó gota a gota una solución de peroxisulfato de potasio (nombre comercial: OXONE, 0.569 g, 0.926 mmol) en agua (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 12 hr, durante lo cual se permitió que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.237 g, rendimiento 73%) como cristales incoloros.

MS  $m/z$  525 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12** [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

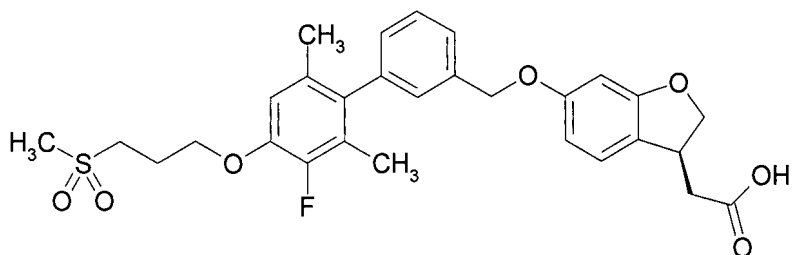


Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.729 g, 3.50 mmol), {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]-bifenil-3-il}metanol (1.28 g, 3.50 mmol) y tributilfosfina (1.13 g, 5.60 mmol) en una mezcla de solvente de tolueno (45 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.41 g, 5.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (50 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) y cromatografía básica en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.50 g, rendimiento 77%) como cristales incoloros.

MS m/z 557 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13** Ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.418 g, 0.740 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.248 g, rendimiento 62%) como cristales incoloros.

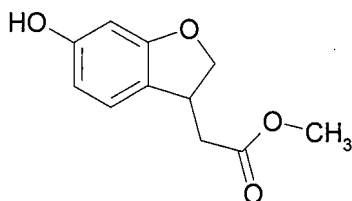
MS m/z 543 (M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>7</sub>S

Calculado: C, 64.19; H, 5.76.

Experimental: C, 64.40; H, 5.92.

**Ejemplo 14** Forma ópticamente activa de (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (12 mg) y (R,R)-Me-BPE (6.5 mg) se agregó metanol (2.5 ml) sustituido suficientemente con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Ello se agregó a (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)-acetato de metilo (51 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3

hr bajo atmósfera de hidrógeno 0.7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como un resultado, el exceso enantiomérico fue de 47.9%, y el rendimiento fue 41.5%.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AS (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/2-propanol (relación de volumen: 85/15)

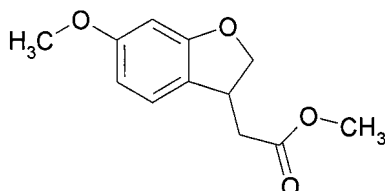
caudal: 0.75 ml/min

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 15 min (74.0%), 19 min (26.0%)

Ejemplo 15 Forma ópticamente activa de (6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (12 mg) y (R,R)-Me-BPE (6.5 mg) se agregó metanol (2.5 ml) sustituido suficientemente con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Ello se agregó a (6-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (55 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 hr bajo atmósfera de hidrógeno 0.7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como un resultado, el exceso enantiomérico fue de 52.8%, y el rendimiento fue 24.3%. (condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-RH (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: acetonitrilo/agua (relación de volumen: 40/60)

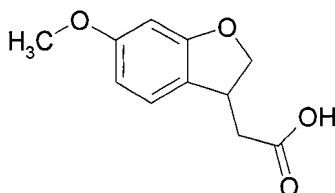
caudal: 1.0 ml/min

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 19 min (76.4%), 25 min (23.6%)

Ejemplo 16 Forma ópticamente activa de ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético



A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (5.9 mg) y (S,S)-Et-FerroTANE (5.5 mg) se agregó metanol (2.5 ml) sustituido suficientemente con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 min. Ello se agregó a una mezcla de ácido (6-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético (51.5 mg) y metóxido de sodio (7 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr bajo atmósfera de

hidrógeno 0.7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como un resultado, el exceso enantiomérico fue de 86.2%, y el rendimiento fue 88.4%.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AS-H (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/2-propanol/trifluoroacetato (relación de volumen: 95/5/0.1)

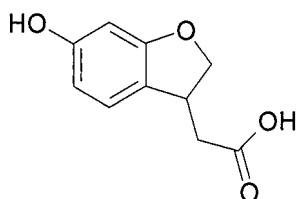
caudal: 1.0 ml/min

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 22 min (93.1%), 24 min (6.9%)

Ejemplo 17 Forma ópticamente activa de ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético



A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (47 mg) y (S,S)-Et-FerroTANE (44 mg) se agregó metanol (15 ml) sustituido suficientemente con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 min. A una mezcla de ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)carboxílico (1.92 g) y metóxido de sodio (270 mg) se agregó metanol (35 ml) sustituido suficientemente con gas argón. La solución de metanol preparado previamente se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo atmósfera de hidrógeno 0.7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como un resultado, el exceso enantiomérico fue de 91.2%, y el rendimiento fue 98.5%.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relación de volumen: 90/10/0.1)

caudal: 1.0 ml/min

detección: UV (220 nm)

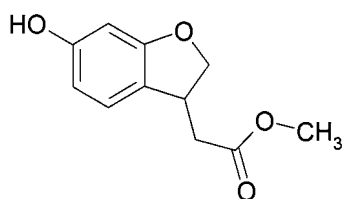
temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 27 min (4.4%), 29 min (95.6%)

La mezcla de reacción se neutralizó y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró naturalmente, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía con gel de sílice para obtener cristales incoloros (1.56 g). Rendimiento 80.5%, exceso enantiomérico 90.3%.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, tetrahidrofuran- $d_6$ )  $\delta$ : 2.43(1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 2.67(1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 3.67(1H, m), 4.15(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ) 4.64(1H, t-similar,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.13(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.20(1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) 8.03(1H, br s), 10.9(1H, s).

Ejemplo 18 [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (656 mg) y (S,S)-Et-FerroTANE (620 mg) se agregó metanol (200 ml) sustituido suficientemente con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 min. A una mezcla de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato (26.1 g) y metóxido de sodio (3.8 g) se agregó metanol (500 ml) sustituido suficientemente con gas argón. La solución de metanol preparada previamente se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo atmósfera de hidrógeno 0.7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como un resultado, el exceso enantiomérico fue de 90.8%, el rendimiento fue cuantitativo. (condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relación de volumen: 90/10/0.1)

caudal: 1.0 ml/min

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 27 min (4.6%), 29 min (95.4%)

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró naturalmente, y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (200 ml), se agregó ácido sulfúrico concentrado (14.9 ml) a 0°C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26.3 g, rendimiento 93%) como un sólido color marrón claro. Este producto se purificó bajo las siguientes condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (24.4 g, exceso enantiomérico 99.6%, rendimiento 93%).

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

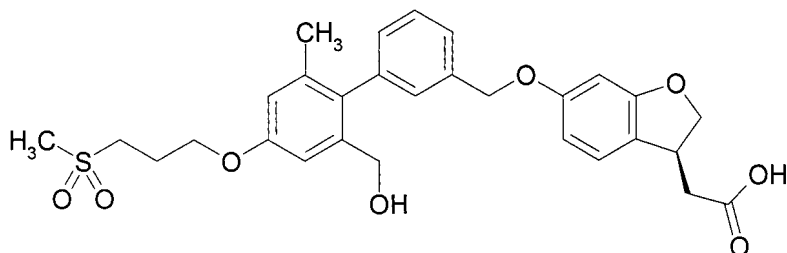
fase móvil: n-hexano/2-propanol (relación de volumen: 88/12)

caudal: 60 ml/min

detección: UV (220 nm)

temperatura: 30°C

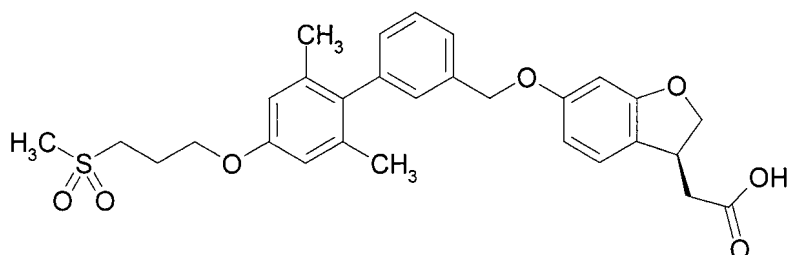
**Ejemplo 19** Ácido [(3S)-6-({2'-(hidroximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (1.11 g, 1.86 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) y preparative HPLC, y los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.508 g, rendimiento 51%) como cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00(3H, s), 2.30-2.41(2H, m), 2.55-2.67(1H, m), 2.72-2.81(1H, m), 2.96(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.73-3.85(1H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.25-4.34(3H, m), 4.69-4.78(1H, m), 5.08(2H, s), 6.40-6.50(2H, m), 6.74(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.00-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.36-7.46(2H, m).

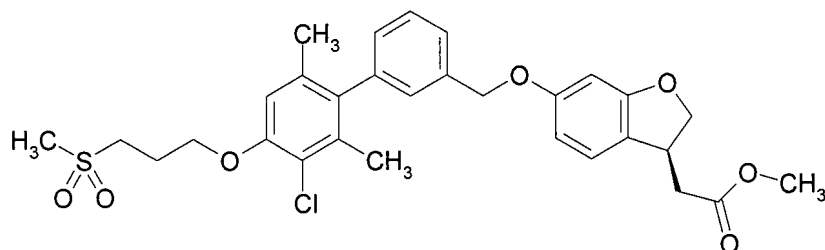
**Ejemplo 20** Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético 0.5 hidrato



Se recrystalizó ácido [(3S)-6-({2',6'-Dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales incoloros. Rendimiento 85%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.99 (6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.61(1H, dd,  $J=16.9, 9.2\text{Hz}$ ), 2.81(1H, dd,  $J=16.9, 5.5\text{Hz}$ ), 2.97(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.75-3.87(1H, m), 4.13(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.28(1H, dd,  $J=9.1, 6.0\text{Hz}$ ), 4.76(1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.44-6.52(2H, m), 6.64(2H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.35-7.46(2H, m).

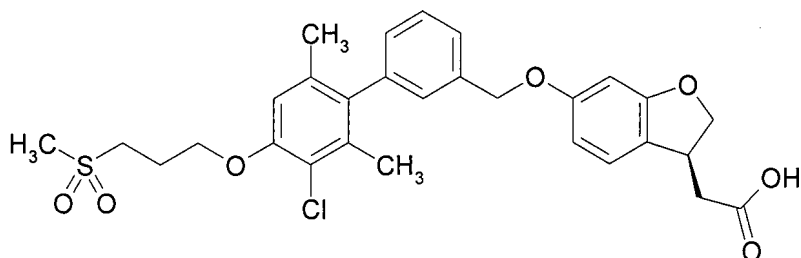
**Ejemplo 21** [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro a partir de metilo [(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo y 4-metilbenzosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo. Rendimiento 88%.

MS m/z 573 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22** Ácido [(3S)-6-[(3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-[(3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.676 g, 1.18 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1.2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de dietiléter-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.418 g, rendimiento 63%) como cristales incoloros.

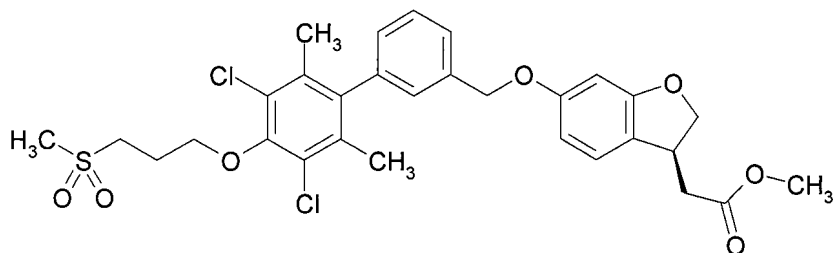
MS m/z 559 (M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>7</sub>S

Calculado: C, 62.30; H, 5.59.

Experimental: C, 62.03; H, 5.58.

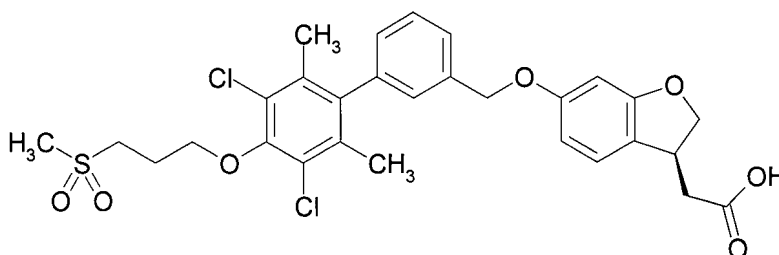
**Ejemplo 23** [(3S)-6-[(3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.237 g, 1.14 mmol), {3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metanol (0.475 g, 1.14 mmol) y tributilfosfina (0.453 ml, 1.82 mmol) en tolueno (18 ml), se agitó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.459 g, 1.82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (9 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0.622 g, rendimiento 89%) como un aceite amarillo.

MS m/z 607 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24** Ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.617 g, 1.02 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.520 g, rendimiento 86%) como cristales incoloros.

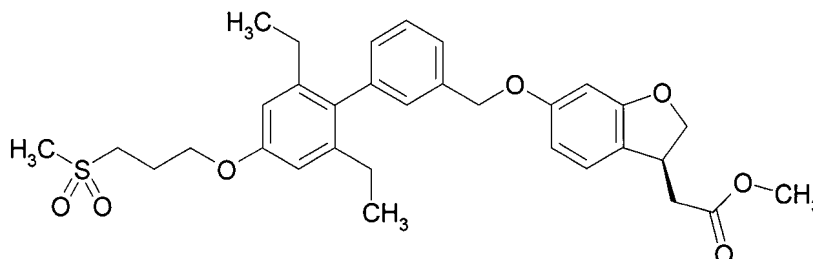
MS m/z 593 (M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

Calculado: C, 58.69; H, 5.09.

Experimental: C, 58.69; H, 4.99.

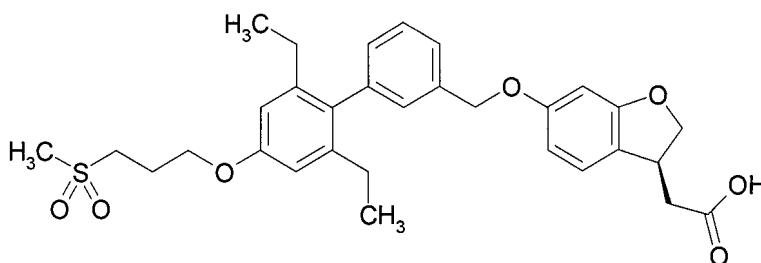
**Ejemplo 25** [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.208 g, 1.00 mmol), {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0.377 g, 1.00 mmol) y tributilfosfina (0.399 ml, 1.60 mmol) en tolueno (16 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.404 g, 1.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0.526 g, rendimiento 93%) como un aceite amarillo.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26** Ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

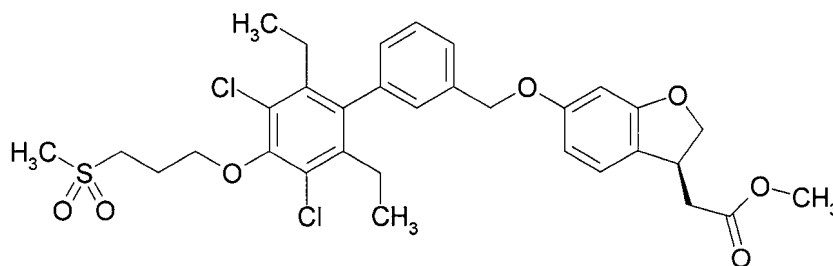


A una solución de [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.521 g, 0.919 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron a partir de heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.413 g, rendimiento 81%) como cristales incoloros.

MS m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

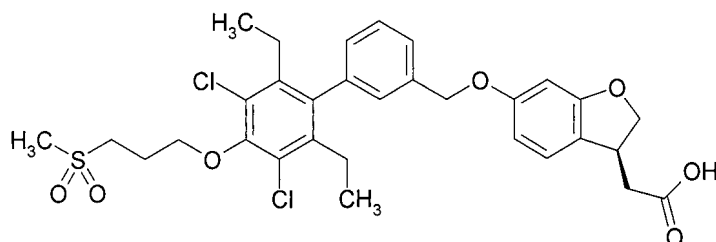
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98(6H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.42(6H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.07(2H, s), 6.43-6.51(2H, m), 6.66(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(1H, m), 7.18(1H, s), 7.35-7.45(2H, m).

**Ejemplo 27** [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 23, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo y {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol. Rendimiento 74%. MS m/z 635 (M + H)<sup>+</sup>.

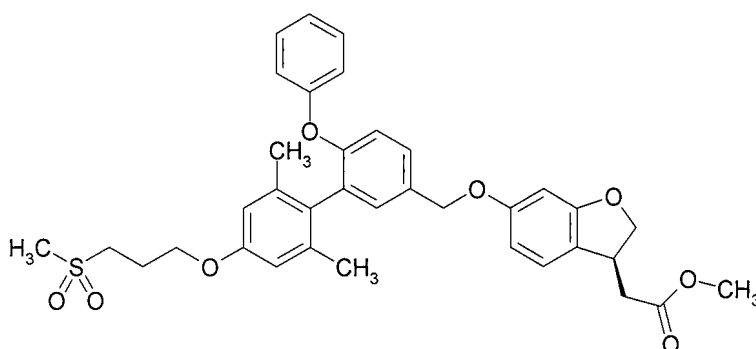
**Ejemplo 28** Ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



Del mismo modo que en el Ejemplo 24, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimiento 66%.

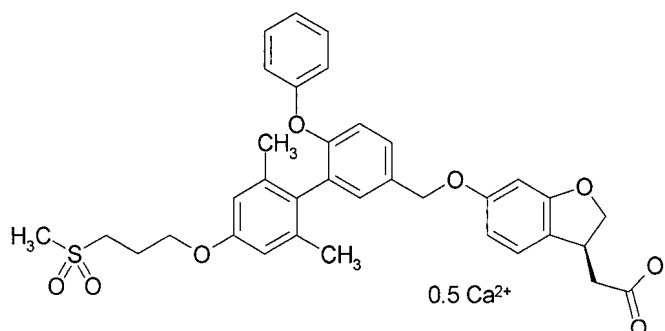
MS m/z 621 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimiento 99%. MS m/z 631 (M + H)<sup>+</sup>.

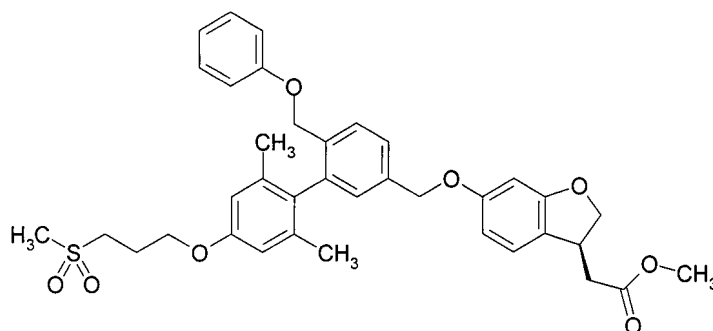
**Ejemplo 30** Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético 0.5 sal de calcio



A una solución de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0.371 g, 0.588 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.6 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0) para obtener un aceite (0.342 g). El aceite obtenido se disolvió en una mezcla de solvente de metanol (2 ml) y agua (1 ml), y se agregó una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (0.555 ml). A la misma se agregó una solución acuosa 1 M de cloruro de calcio (0.333 ml). El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (0.256 g, rendimiento 68%) como un polvo incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.01-2.29(3H, m), 2.43-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 4.04(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.11-4.19(1H, m), 4.68(1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 4.99(2H, s), 6.36-6.43(2H, m), 6.64(2H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.12(2H, m), 7.16(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.31(2H, m), 7.37(1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ).

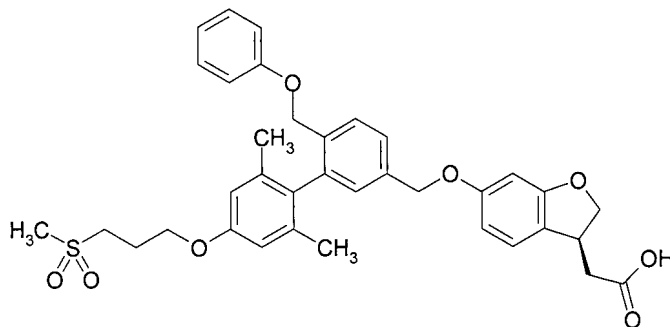
**Ejemplo 31** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimiento 72%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.28-2.41(2H, m), 2.55(1H, dd,  $J=16.5, 9.1\text{Hz}$ ), 2.74(1H, dd,  $J=16.5, 5.4\text{Hz}$ ), 2.95(3H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74-3.87(1H, m), 4.11(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.26(1H, dd,  $J=9.0, 6.1\text{Hz}$ ), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.18-7.26(2H, m), 7.44(1H, dd,  $J=7.9, 1.8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

**Ejemplo 32** Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

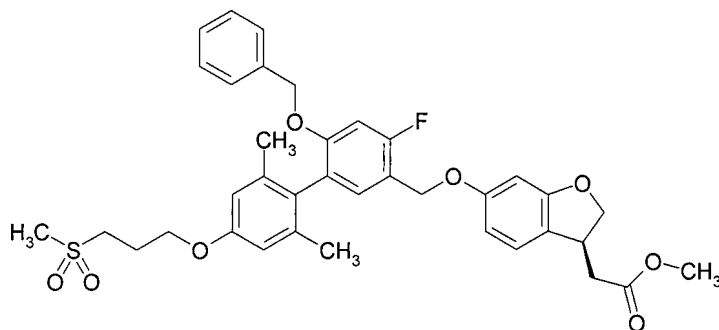


Del mismo modo que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo.

Rendimiento 99%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.61(1H, dd,  $J=16.7$ , 9.1Hz), 2.80(1H, dd,  $J=16.7$ , 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.21-3.33(2H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.11(2H, d,  $J=7.2$ Hz), 4.28(1H, dd,  $J=9.1$ , 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t,  $J=8.9$ Hz), 5.06(2H, s), 6.42-6.52(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.97(3 H, m), 7.00-7.26(4H, m), 7.40-7.50(1H, m), 7.65(1H, d,  $J=8.0$ Hz).

**Ejemplo 33** [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

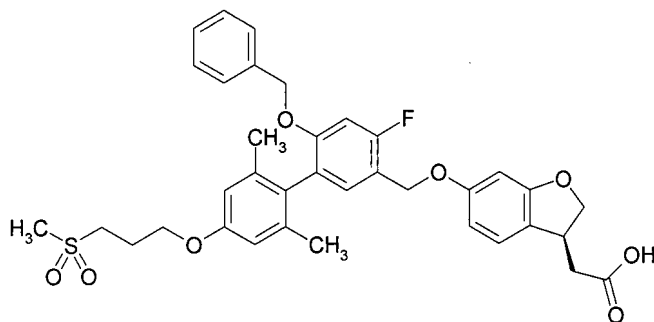


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo.

Rendimiento 78%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.54(1H, dd,  $J=16.3$ , 9.1Hz), 2.73(1H, dd,  $J=16.3$ , 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.86(1H, m), 4.12(2H, t,  $J=5.7$ Hz), 4.25(1H, dd,  $J=9.1$ , 6.1Hz), 4.73(1H, t,  $J=9.1$ Hz), 5.01(4H, s), 6.41-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=11.7$ Hz), 7.00(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.09(1H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.14-7.34(5H, m).

**Ejemplo 34** Ácido [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



Del mismo modo que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amorfo incoloro a partir de [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimiento 81%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.60(1H, dd,  $J=16.6$ , 9.1Hz), 2.79(1H, dd,  $J=16.6$ , 5.6Hz), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.12(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.28(1H, dd,  $J=9.1$ , 6.0Hz), 4.75(1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.21(2H, m), 7.22-7.34(3H, m).

#### Ejemplo de Formulación 1 (producción de cápsulas)

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| 1) compuesto del Ejemplo 1  | 30 mg |
| 2) celulosa microcristalina | 10 mg |
| 3) lactosa                  | 19 mg |
| 4) estearato de magnesio    | 1 mg  |

Total 60 mg

Los antes mencionados 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se cargan en una cápsula de gelatina.

#### Ejemplo de Formulación 2 (producción de comprimidos)

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 1) compuesto del Ejemplo 1        | 30 g |
| 2) lactosa                        | 50 g |
| 3) almidón de maíz                | 15 g |
| 4) carboximetilcelulosa de calcio | 44 g |
| 5) estearato de magnesio          | 1 g  |

1000 comprimidos, total 140 g

La cantidad total de los antes mencionados 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasa con agua, se seca al vacío y se granula. El polvo granulado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y se prensa en una máquina para producir comprimidos. De este modo, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo Experimental 1: acción moduladora de la función del receptor (acción agonista) sobre GPR40 derivado de humanos

Se utilizó una línea celular CHO que expresa de modo estable GPR40 derivado de humanos para determinar la actividad agonista. Salvo que se describa en particular, la línea celular CHO se cultivó en un medio  $\alpha$ -MEM (Invitrogen o Wako Pure Chemical

Industries, Ltd.) suplementado con 10% de suero fetal de ternero dializado (TRA Thermo Electron).

Un día antes del ensayo, las células cultivadas hasta la proximidad de la confluencia, se enjuagaron con PBS (Invitrogen), se separaron usando EDTA 0.5 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se recuperaron por centrifugación. Las células obtenidas se contaron y se diluyeron a  $3 \times 10^5$  células por ml de medio. Las células se distribuyeron en una placa negra 96 cavidades de fondo transparente (Coster) en 100  $\mu$ l por cavidad y se cultivaron hasta el día siguiente en una incubadora de CO<sub>2</sub>. A las células CHO preparadas de este modo, se agregaron diferentes compuestos de ensayo, y se midió la variación de la concentración intracelular de calcio empleando FLIPR (Molecular Device) o Cell Lux (PerkinElmer). Para medir la variación de la concentración intracelular de calcio empleando FLIPR o Cell Lux, se realizó el siguiente pretratamiento.

Para agregar colorante fluorescente Fluo3-AM (Molecular Device) a las células, se agregó BSA libre de ácido graso al medio  $\alpha$ -MEM hasta una concentración final de 0.1% para obtener un amortiguador de ensayo. Se preparó una solución de tñido fluorescente al disolver 500 mM de probenecida en NaOH 1N, agregando la solución al amortiguador de ensayo hasta obtener una concentración final 2.5 mM, y la solución resultante (10 ml) se agregó a 1 vial del componente A (Molecular Device). Se retiró el medio de la placa negra de 96 cavidades de fondo transparente, en las que se había sembrado las células CHO un día antes del ensayo. Las células se lavaron con D-PBS(-), se agregó además 50 ml del amortiguador de ensayo (medio  $\alpha$ -MEM agregado con BSA libre de ácido graso, concentración final 0.1%) al mismo y las células se cultivaron a 37°C durante 60 min en una incubadora con CO<sub>2</sub>. Luego se agregó una solución de colorante fluorescente de 100 ml por cavidad, y las células se cultivaron en una incubadora con CO<sub>2</sub> durante 1 hora para permitir absorber el colorante fluorescente.

Durante este tiempo, se diluyó el compuesto de ensayo a una concentración dada con el amortiguador de ensayo, y se agregó a una placa de polipropileno de 96-cavidades (placa de muestras) en 100 ml. La placa de células y la placa de muestras se colocaron simultáneamente en FLIPR o Cell Lux. Después del pretratamiento previo, se midió la variación de la concentración intracelular de calcio luego del agregado de 50 ml de diferentes compuestos de ensayo, utilizando FLIPR o Cell Lux. A partir de los resultados, se calculó la actividad agonista de cada compuesto (1  $\mu$ M) como un valor de actividad relativa, cuando la actividad de 10  $\mu$ M de ácido  $\gamma$ -linolénico (agonista de GPR40) fue del 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Se empleó FLIPR para el ensayo de compuestos de los Ejemplos 2, 6, 8, 10, 11 y 13, y se utilizó Cell Lux para el ensayo de los compuestos de los Ejemplos 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 y 34.

Tabla 1

| Compuesto No. | Valor de actividad relativa |
|---------------|-----------------------------|
|---------------|-----------------------------|

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Ejemplo 2                 | 107 |
| Ejemplo 6                 | 102 |
| Ejemplo 8                 | 112 |
| Ejemplo 10                | 114 |
| Ejemplo 11                | 120 |
| Ejemplo 13                | 125 |
| Ejemplo 19                | 118 |
| Ejemplo 20                | 118 |
| Ejemplo 22                | 121 |
| Ejemplo 24                | 96  |
| Ejemplo 26                | 101 |
| Ejemplo 28                | 92  |
| Ejemplo 30                | 108 |
| Ejemplo 32                | 104 |
| Ejemplo 34                | 119 |
| ácido $\gamma$ -linoleico | 100 |

Aplicabilidad Industrial

Los compuestos de la presente invención presentan una acción moduladora superior del receptor GPR40 y son útiles como secretagogos de insulina o como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

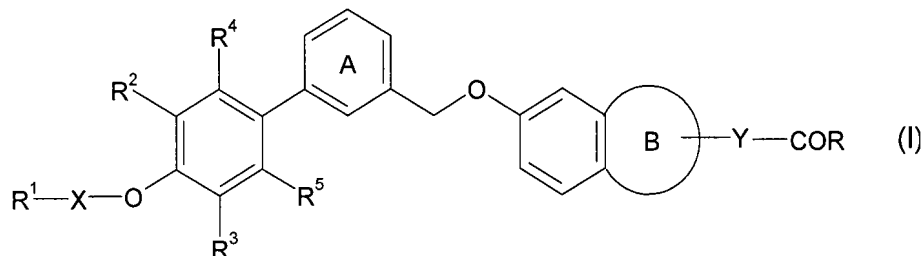
Esta solicitud está basada en la solicitud de patente N° 177099/2006 registrada en Japón, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la presente invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de la invención.

## REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



caracterizado porque

$R^1$  es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopianilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo hidrocarbonado divalente;

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

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con grupo(s) hidroxilo;

el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente presenta además sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros;

Y es un enlace o  $CH_2$ ; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^1$  es  $R^6-SO_2-$  (donde  $R^6$  es un sustituyente).

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque  $R^6$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es un grupo alquileo C<sub>1-6</sub>.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es un anillo bencénico no sustituido.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo B es tetrahydrofurano.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es CH<sub>2</sub>.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es un grupo hidroxil.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de

ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxil-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-il)metoxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético, y

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)-propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético.

12. Un profármaco, caracterizado porque es del compuesto de la reivindicación 1.

13. Un modulador de la función del receptor GPR40, caracterizado porque comprende el compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

14. Un agente farmacéutico, caracterizado porque comprende el compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

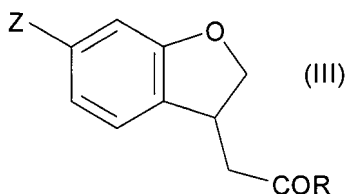
15. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

16. Un método para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo al mamífero.

17. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

18. Ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-acético o una sal del mismo.

19. Un método de producción de una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (III):



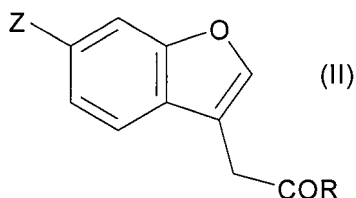
en donde

Z es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal de los mismos,

caracterizado porque comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II):



donde cada símbolo es como se definió antes, o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica.

**CAVELIER**

**ABOGADOS**  
**EDIFICIO SISKI**  
**CARRERA 4ª N° 72-35**  
**BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA**

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

**REPRESENTACION Y PODER****REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY****FE****C**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,  
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656

08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

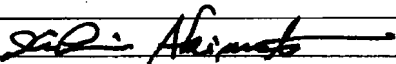
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature  
Executive Director  
Member of the Board, General Manager,  
Intellectual Property Dept.  
Authorized Signing Officer



## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka  
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

**Tsutomu HIGUCHI**

**For the Minister for Foreign Affairs**



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩  
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣



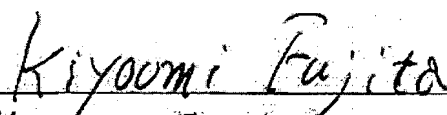


REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,  
Nishi-ku, Osaka, Japan.

  
Kiyoomi Fujita  
Notary attached  
to The Osaka Legal  
Affairs Bureau



総第 3603 号



# 証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が  
その権限に基づいてしたものであり、  
かつ、その押印は、真実のものであること  
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏



## CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has  
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,  
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



# THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

## CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

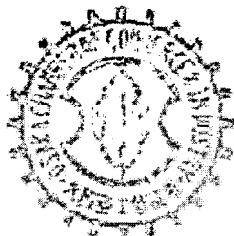
Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was  
Takeda Chemical Industries, Ltd.  
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



*YK*

Yoshinobu Kobayashi  
Authorized Signatory

A W00001AG

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.  
 Director Ejecutivo  
 Miembro de la Junta, Gerente General,  
 Departamento de Propiedad Intelectual  
 Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita  
Notario adjunto a la  
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

---

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

---

**APOSTILLA**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos  
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

## Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

*Diego F. Varga*  
**DIEGO F. VARGA**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL  
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5413~~ 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

14 FEB -8 12 2:39

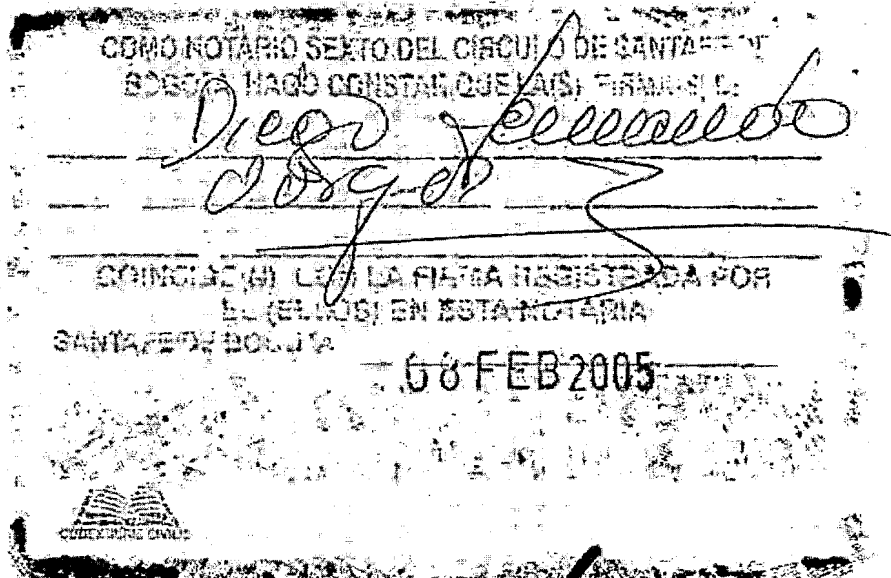
UCS

INTE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Vargas  
FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

*Firma Ilegible*

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS Z.**

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL  
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999  
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

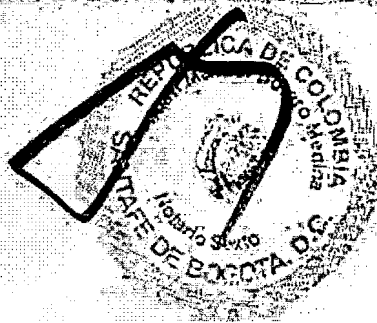
313395

*Diego Vargas*  
COPIA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO QUE SE PENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

*mas*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



**CAVELIER**

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.comEDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIATELÉFONO: (57) (1) 347-3611  
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

05 NOV 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparado(aron)

*Emilio Ferrera*  
*Williamson Luz Clemente*  
*Sever de la Cruz*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438010 TP 31029

354563 TP 23558

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Ferrera*  
*Luz Clemente de la Cruz*



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0043154</b>                 |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00 |

|                                 |                 |           |           |            |                |  |
|---------------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------------|--|
| RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS |                 |           |           |            | NI 860.041.367 |  |
| *** Soporte del Pago ***        |                 |           |           |            |                |  |
| TIPO PAGO                       | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO       |  |
| CONSIGNACION                    | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 189813046 | 07/05/2013 | 29.701.000.00  |  |

|                           |                         |                                                              |               |              |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                         |                                                              |               |              |
| CANT.                     | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                     | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
| 1                         | 50005-01-01 SOLICITUDES | 2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE | 450.000.00    | 450.000.00   |
|                           |                         |                                                              |               | \$450.000.00 |
| =====                     |                         |                                                              |               |              |

SON: \*\*CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
\*\*\*\*\*  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 09-006709- -00008-0000**  
Fecha: 2013-05-17 16:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5  
  
**No. 13-122445- -00000-0000**  
Fecha: 2013-05-17 16:27:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

0010-14656-841-115-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0046226

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2013 - 16:44:09

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

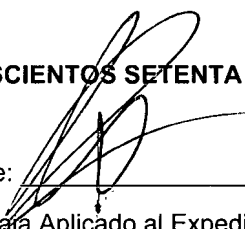
\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 189813050 | 14/05/2013 | 24.041.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                     | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1850 SOL. TRANSFERENCIA / LICENCIA<br>USO MULTI-MARCA / LEMA | 270.000.00     | 270.000.00   |
|       |                         |                                                              |                | \$270.000.00 |

SON: \*\*DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-006709-00008-0000

Fecha: 2013-05-17 16:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-122445-00000-0000

Fecha: 2013-05-17 16:27:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

0010-14656-841-115-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240