DERIVADOS DE BENZOTIOFENILO SUSTITUIDO COMO AGONISTAS DE GPR40 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO II

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 62/061.330, presentada el 8 de octubre de 2014, que se incorpora en la presente descripción en su totalidad como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son agonistas del GPR40 y que son útiles para el tratamiento de trastornos en los que se afecta la modulación del receptor GPR40. La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, síndromes, y trastornos, que incluyen diabetes mellitus tipo II, obesidad, trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema, que se relacionan con la modulación del GPR40.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con los cálculos de la OMS 2013, la diabetes persiste como un riesgo creciente para la salud de la población mundial, que afecta 347 millones de personas en todo el mundo. Existen dos tipos principales de diabetes. La diabetes de tipo I, que afecta ~10 % de los pacientes diabéticos, se caracteriza por un agotamiento del suministro de insulina pancreática, que resulta de una destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina. El tratamiento requiere la administración de insulina exógena para suplir las demandas de energía. La diabetes tipo II, que afecta la gran mayoría (~ 90 %) de la población diabética, ocurre cuando el cuerpo no puede usar eficazmente la insulina que se produce. Diversos factores pueden contribuir al deterioro en la respuesta a la insulina, que incluyen la disminución en la producción y la secreción de la insulina, o la sensibilidad a la insulina. En las etapas iniciales de la diabetes tipo II, la mayoría de las células beta de los pacientes experimentan una expansión compensatoria de la masa funcional y de la producción de insulina. Con el progreso de la enfermedad, esta respuesta compensatoria eventualmente falla y se requiere de la intervención farmacológica para regular adecuadamente los niveles de glucosa. Sin embargo, con la progresión sucesiva de la enfermedad, la eficacia de la terapia prescrita inicialmente generalmente disminuye, y por tanto en el régimen de tratamiento se requiere incorporar agentes terapéuticos adicionales, cada uno de los cuales tiene sus propios efectos adversos asociados o riesgos.

Los agentes que reducen la producción hepática de glucosa, conocidos como biguanidas, tales como metformina o fenformina, se prefieren generalmente, como la primera línea de tratamiento para pacientes recién diagnosticados. Las glitazonas, tales como rosiglitazona y pioglitazona funcionan como sensibilizadores de insulina (es decir, mejoran la acción de la insulina) a través de la activación de la proliferación de peroxisomas activados por receptores-γ (PPAR -γ). Estos agentes pueden proporcionar el beneficio de una mayor acción de la insulina en los tejidos tales como músculo, hígado y tejido adiposo, pero su uso se acompaña frecuentemente de aumento de peso y edema. Además, recientemente la rosiglitazona se ha asociado con ataques cardíacos y consecuentemente su uso se restringió grandemente. Las sulfonilureas secretagogas de insulina (tales como tolbutamida, clorpropamida, glipizida o gliburida) mejoran la secreción de insulina de las células beta funcionales y se combinan, frecuentemente, con la terapia de biguanida o glitazone. Sin embargo, debido a que sus efectos sobre la estimulación de la liberación de insulina son independientes de los niveles de glucosa, las sulfonilureas tienen el riesgo de inducir episodios de hipoglicemia. Además, la ganancia de peso es un efecto adverso común de este tipo de compuesto.

Más recientemente, basado en los mecanismos de las hormonas peptídicas incretinas (p. ej., GLP-1, GIP) se han desarrollado agentes capaces de inducir la secreción de insulina de las células beta de manera dependiente de los niveles de glucosa. Lo que es más importante, debido a sus mecanismos de

acción dependientes de los niveles de glucosa, estos agentes son capaces de proporcionar el control de la glucosa, al mismo tiempo que evitan el riesgo de hipoglicemia. Los agonistas directos del receptor de GLP-1, Exendina-4 (Bietta®) y Liraglutida (Victoza®), que se diseñaron para proporcionar mayor estabilidad metabólica in vivo, se desarrollaron como agentes biológicos terapéuticos comercializables. Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (conocidos como “gliptinas” tales como sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina, anagliptina o alogliptina) inhiben la degradación metabólica de las incretinas endógenas y, por tanto, proporcionan un aumento indirecto en la secreción de insulina en respuesta a los incrementos de los niveles de glucosa circulante.

Más recientemente, el reconocimiento de GPR40 como un receptor cuya activación aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa condujo a la búsqueda de agonistas selectivos para esta reconocida diana terapéutica. El GPR40, conocido además, como el receptor 1 de ácidos grasos libres (FFR1), es un miembro de una familia de receptores acoplados a la proteína G que, a través de estudios de desorfanización de receptores, se demostró que se activa endógenamente por ácidos grasos de cadena media a larga, saturados e insaturados (~C_{12-20}) (Brisco, et al., **2003**, J Biol Chem, 278: 11303-11311: Itoh, et al., **2003**, Nature, 422: 173-176: Kotarski et al., **2003**, Biochem Biotis Res Commun, 301: 406-410). En humanos y roedores, su expresión es particularmente alta en las células beta del páncreas, aunque se expresa en el cerebro y las células enteroendocrinas. La activación del GPR40 de las células

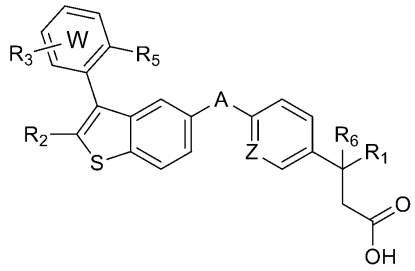
betas, que opera principalmente a través de la transducción de señales de $G\alpha_{q/11}$, conduce a un aumento en los niveles intracelulares de calcio, lo cual en presencia de glucosa, resulta finalmente en un aumento de la secreción de insulina. En las células enteroendocrinas, la activación del GPR40 por los ácidos grasos conduce a la estimulación de secreción de incretina (Edfalk, et al., **2008**, Diabetes, 57: 2280-2287). Por tanto, además de promover directamente la GSIS de los islotes de las células beta, la activación de GPR40 en las células enteroendocrinas proporciona un medio de estimulación indirecto de GSIS a través de las acciones de las incretinas liberadas.

Debido a que los efectos que media el GPR40 sobre la secreción de insulina dependen de la hiperglicemia, la activación selectiva de este receptor proporciona un mecanismo único, potencialmente terapéutico, por el cual es posible tratar el estado diabético con el mínimo riesgo de episodios hipoglicémicos. Dado el patrón de expresión tisular relativamente restringido del GPR40, los agonistas selectivos del GPR40 pueden ofrecer la ventaja adicional de proporcionar un mejor perfil de seguridad con respecto a los agentes terapéuticos que se mencionaron anteriormente. Por tanto, los agonistas del GPR40 de la presente invención pueden proporcionar beneficio terapéutico para el tratamiento de la diabetes (particularmente de la diabetes tipo II) y de sus afecciones asociadas, que incluyen diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como

hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema, que se relacionan con la modulación del GPR40.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

Z es CH o N;

R_6 es hidrógeno;

R_1 se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 se selecciona de hidrógeno o metilo;

R_3 es hidrógeno, cloro, o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C_{1-3}, alquilsulfonilamino de C_{1-3}, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-8} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C_{1-3} o hidroxilo;

ii) cicloalquilo de C_{3-7};

iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;

iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;

v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

vii) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;

x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;

xi) (1-cicloalquil-1-ol de C_{3-6})metilo;

xii) 4-hidroxi-tetrahidropiran-4-ilmetilo;

xiii) 2-(cicloalquil de C_{3-7})-2-hidroxietilo;

xiv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

o

xv) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, bromo, cloro, alcoxi de C_{1-6}-alcoxilo de C_{1-6}, alquilsulfonilo de C_{1-6}, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además, se proporcionan procesos para preparar una composición farmacéutica; los procesos comprenden, consisten en y/o consisten

esencialmente en mezclar un compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, métodos para tratar o mejorar una enfermedad, síndrome o afección en un sujeto, que incluye un mamífero y/o humano, en el cual la enfermedad, síndrome o afección se afecta por el agonismo del GPR40, tal como diabetes mellitus tipo II, mediante el uso de un compuesto de la Fórmula (I).

La presente invención se dirige, además, al uso de cualquier compuesto descrito en la presente descripción en la preparación de un medicamento, en donde el medicamento se prepara para tratar una enfermedad o afección que se afecta por el agonismo de GPR40, seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema, en un sujeto en necesidad de estos.

La presente invención se dirige, además, a la preparación de derivados de benzotiofenilo sustituido que actúan como agonistas selectivos del receptor GPR40.

Para ejemplificar la invención existen métodos para tratar un trastorno que se modula por el GPR40 que se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa,

resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema, los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad con eficacia terapéutica de cualquier compuesto o composición farmacéutica descrita anteriormente.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de un trastorno que se modifica por el agonismo del GPR40, que se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno que se modifica por el agonismo de GPR40 que se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Con referencia a los sustituyentes, el término “independientemente” se refiere a la situación en donde cuando más de un sustituyente es posible, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término “alquilo” usado solo o como parte de un grupo de sustituyentes, se refiere a cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (p. ej., C_{1-8}) se refieren, independientemente, al número de átomos de carbono en una entidad alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor que contiene alquilo. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo, tales como (alquilo de C_{1-6})$_2$amino-, los grupos alquilo de C_{1-6} del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

El término “alcoxilo” se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde el término “alquilo” es como se definió anteriormente.

Los términos “alquenilo” y “alquinilo” se refieren a cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, en donde una cadena de alquenilo contiene al menos un enlace doble, y una cadena de alquinilo contiene al menos un enlace triple.

El término “cicloalquilo” se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de esos anillos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 10 miembros de anillo que incluyen al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Dentro del término heterociclilo se incluye un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que de 1 a 2 miembros son N, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 0, 1 o 2 miembros son N y hasta 2 miembros son O o S, y al menos un miembro debe ser N, O o S; en donde, opcionalmente, el anillo contiene de 0 a 1 enlace insaturado y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, contiene hasta 2 enlaces insaturados. Los miembros del anillo del átomo de carbono que forman un anillo heterociclo pueden ser completamente saturados o parcialmente saturados. El término “heterociclilo” incluye, además, dos grupos heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros puenteados para formar un anillo bicíclico. Tales grupos no se consideran que sean completamente aromáticos y no se refieren como grupos de heteroarilo. Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo no son aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro del anillo del heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen y no se limitan a, pirrolinilo (que incluye 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se especifique de otra manera, el heterociclo se enlaza a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable.

El término “arilo” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico aromático, insaturado de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos arilo incluyen fenilo y naftalenilo. El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o aromático bicíclico que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. En el término heteroarilo se incluyen los anillos aromáticos de 5 o 6 miembros, en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroatómico. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene, preferentemente, un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y además, hasta tres 3 nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo contiene, preferentemente, de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene tres átomos de nitrógeno, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

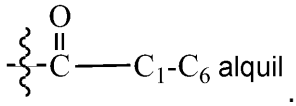
El término “carboxilo” se refiere al grupo –C(=O)OH.

El término “formilo” se refiere al grupo –C(=O)H.

El término “oxo” u “oxido” se refiere al grupo (=O).

Siempre que el término “alquilo” o “arilo” o cualesquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (p. ej., aralquilo, alquilamino), el nombre se considera inclusivo de las limitaciones dadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C_1-C_6) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en una entidad alquilo, una entidad arilo o en la porción alquilo de un sustituyente mayor en la que el alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxilo, el número de átomos de carbono designado incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo determinado especificado. Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} incluiría individualmente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, así como subcombinaciones de estos (p. ej., C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{2-5}, etc.).

Generalmente, bajo las reglas de la nomenclatura estándar usada en esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente “alquilcarbonilo de C_1-C_6” se refiere a un grupo de fórmula:



El sustituyente “–CH_2O-” se orienta de tal manera que el átomo de oxígeno se une covalentemente al anillo que contiene Z. De la misma manera, el sustituyente “–OCH_2-” se orienta de manera que el grupo metileno se une covalentemente al anillo que contiene Z.

El término “R” en un estereocentro indica que el estereocentro es puramente de la configuración *R* como se define en la materia; además, el término “S” significa que el estereocentro es puramente de la configuración *S*. Como se usa en la presente descripción, los términos “*R” o “*S” en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro es de configuración pura pero desconocida. Como se usa en la presente descripción, el término “RS” se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. De manera similar, los términos “*RS” o “*SR” se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*, y es de una configuración desconocida en relación a otro estereocentro dentro de la molécula.

Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin designación de enlace de estereocentro son una mezcla de dos enantiómeros. Los compuestos que contienen dos estereocentros dibujados sin designación de enlace de estereocentro son una mezcla de cuatro diasterómeros. Los

compuestos con dos estereocentros marcados como “RS” y dibujados con designaciones de enlace de estereocentro son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa tal como se dibuja. Los compuestos con dos estereocentros marcados como “*RS” y dibujados con designaciones de enlace de estereocentro son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros no marcados dibujados sin designaciones de enlace de estereocentro son una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. En los estereocentros no marcados dibujados con designaciones de enlace de estereocentro, la estereoquímica absoluta es como se muestra.

A menos que se indique de otra manera, se considera que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular de una molécula, es independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que el experto en la materia puede seleccionar sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los métodos que se describen en la presente descripción.

El término “sujeto” se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, con la máxima preferencia, un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que incluye un compuesto de la

presente invención, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico está buscando, que incluye el alivio o el alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección, o trastorno que se está tratando.

El término “composición” se refiere a un producto que incluye los ingredientes específicos en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término “agonista del GPR40” abarca un compuesto que interactúa con el GPR40 para incrementar sustancialmente su actividad catalítica e incrementar, de esa manera, las concentraciones de su(s) sustrato(s).

El término “modulado por GPR40” se usa para referirse a la condición de estar afectado por la modulación del receptor GPR40, que incluye, pero no se limita a, el estado de estar mediado por el receptor GPR40, para el tratamiento de una enfermedad o afección, tal como la diabetes tipo II o la intolerancia a la glucosa.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “trastorno modulado por el receptor GPR40” significa cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizados porque después del tratamiento con un agonista del receptor GPR40 se mejora o elimina al menos uno de sus síntomas característicos. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico,

otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema; con mayor preferencia, la diabetes mellitus tipo II y la intolerancia a la glucosa.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “factores de riesgo cardiovascular” significa cualquier enfermedad cardiovascular, trastorno o afección en la que la obesidad o la diabetes (preferentemente, diabetes tipo II) tiene una contribución en el inicio o exacerbación de dicho trastorno o afección. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hipertensión, aterosclerosis y fibrosis cardíaca.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “afectar” o “afectado” (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que es afectado por el agonismo del GPR40) incluye una reducción en la frecuencia y/o severidad de uno o más síntomas o manifestaciones de esa enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de esa enfermedad, síndrome, afección o trastorno, o del desarrollo de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

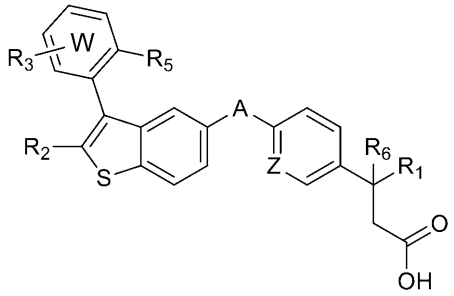
Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para tratar o mejorar una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que se ven afectados por el agonismo del receptor GPR40. Esos métodos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un

animal, un mamífero y un humano en necesidad de ese tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Particularmente, los compuestos de la Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son útiles para tratar o aliviar enfermedades, síndromes, afecciones, o trastornos tales como la diabetes mellitus tipo II, obesidad, los trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema.

Más particularmente, los compuestos de la Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos son útiles para tratar o mejorar la diabetes tipo II, o mejorar la intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente descripción.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

a) el anillo W es fenilo;

b) el anillo W es piridilo;

c) A es $–CH_2O–$;

d) A es $–OCH_2–$;

e) Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

f) Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*R*)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

g) R_2 es hidrógeno;

h) R_3 es hidrógeno, cloro, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo,

alquilsulfonilo de C_{1-3}, alquilsulfonilamino de C_{1-3}, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo piperidin-4-ilmetilo, y $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-8} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C_{1-3} o hidroxilo;

ii) cicloalquilo de C_{3-7};

iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;

iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;

v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

vii) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;

x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;

xi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

o

xii) tetrahidrofuran-3-ilo;

i) R_3 es hidrógeno o un sustituyente que es $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C_{1-3};

ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;

iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

v) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

o

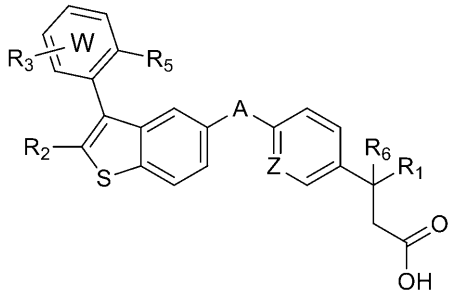
vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

j) R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; hidroxi; cloro; (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi; 4-(3-metilsulfonilpropoxi); 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo; 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 1,1-dioxotian-4-ilo; (1,1-dioxotian-4-il)oxi; (1-hidroxiciclopropil)etoxi; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; 2,3-dihidroxipropoxi; (3-metiloxetan-3-il)metoxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 2-metoxietoxi; (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi; (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi; (3-(metilsulfonil)propoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 2-etoxietoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo; metilsulfonilo metilsulfonamido; piperidin-4-ilo; piperidin-4-ilmetilo; y tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi;

k) R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

y cualquier combinación de las modalidades a) a k) anteriores, siempre que se entienda que se excluyen las combinaciones en las que se combinarían modalidades diferentes del mismo sustituyente; o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

Z es CH o N;

R_6 es hidrógeno;

R_1 se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno, cloro, o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C_{1-3}, alquilsulfonilamino de C_{1-3}, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-8} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C_{1-3} o hidroxilo;

ii) cicloalquilo de C_{3-7};

iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;

iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;

v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

vii) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;

x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;

xi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

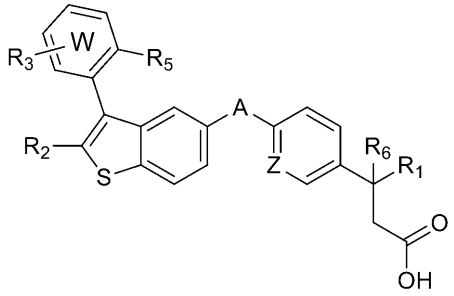
o

xii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

cuando Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)- metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

o, cuando Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*R*)- metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno, cloro, o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C_{1-3}, alquilsulfonilamino de C_{1-3}, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y -OR_4;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-8} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C_{1-3} o hidroxilo;

ii) cicloalquilo de C_{3-7};

iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;

iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;

v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

vii) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;

x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;

xi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

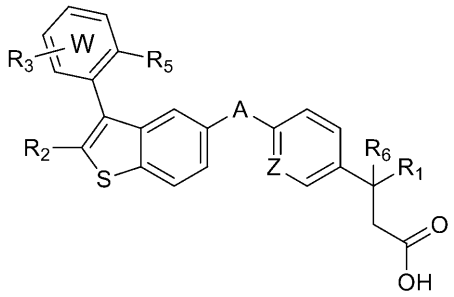
o

xii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*R*)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente que es $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C_{1-3};

ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;

iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

v) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

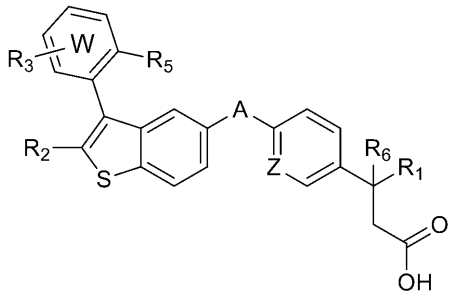
o

vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

cuando Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)- metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

cuando Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (R)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente que es piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, o -OR_4;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C_{1-3};

ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;

iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

v) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

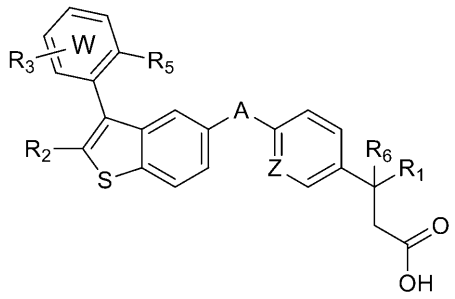
o

vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$;

cuando Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)- metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

cuando Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (R)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente que es $-OR_4$;

en donde R_4 es

i) alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C_{1-3};

ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;

iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

v) alquilsulfonilpropilo de C_{1-3};

vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

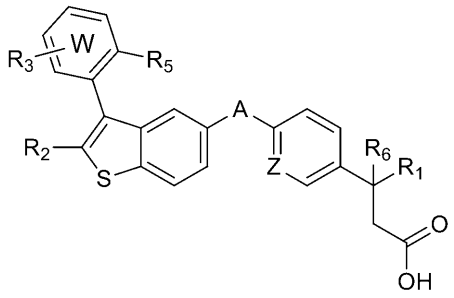
o

vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

Z es CH o N;

R_6 es hidrógeno;

R_1 se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

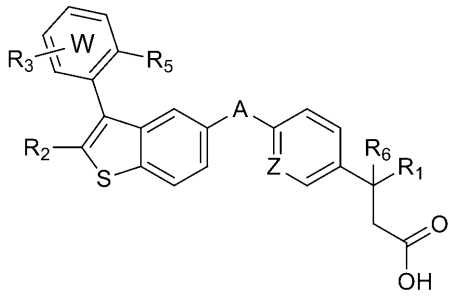
R_2 se selecciona de hidrógeno o metilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi; cloro; (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi; 4-(3-metilsulfonilpropoxi); 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo; 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 1,1-dioxotian-4-ilo; (1,1-dioxotian-4-il)oxi; (1-hidroxiciclopropil)etoxi; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; 2,3-dihidroxipropoxi; (3-metiloxetan-3-il)metoxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 2-metoxietoxi; (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi; (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi; (3-(metilsulfonil)propoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 2-etoxietoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo; metilsulfonilo metilsulfonamido; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi; tetrahidrofuran-3-iloxi; piperidin-4-ilo; piperidin-4-ilmetilo; y tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $–CH_2O–$ o $–OCH_2–$;

cuando Z es CH, R_6 es hidrógeno y R_1 es (*S*)- metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

cuando Z es N, R_6 es hidrógeno y R_1 es (R)-metilacetilenilo; o R_1 y R_6 se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

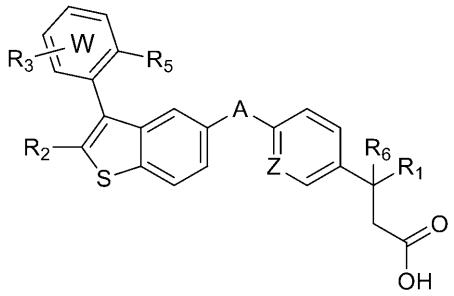
R_2 se selecciona de hidrógeno o metilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi; cloro; (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi; 4-(3-metilsulfonilpropoxi); 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo; 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 1,1-dioxotian-4-ilo; (1,1-dioxotian-4-il)oxi; (1-hidroxiciclopropil)etoxi; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; 2,3-dihidroxipropoxi; (3-metiloxetan-3-il)metoxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 2-metoxietoxi; (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi; (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi; (3-(metilsulfonil)propoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 2-etoxietoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo; metilsulfonilo metilsulfonamido; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi; tetrahidrofuran-3-iloxi; piperidin-4-ilo; piperidin-4-ilmetilo; y tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi;

R_5 es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidades adicionales de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo;

A es $–CH_2O–$;

Z es CH;

R_6 es hidrógeno;

R_1 es metilacetilenilo;

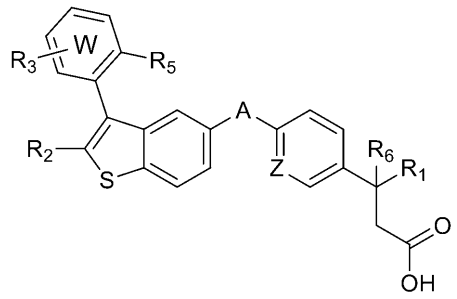
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno;

R_5 es metilo;

o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidades adicionales de la presente invención incluyen un compuesto de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

el anillo W es fenilo;

A es $–CH_2O–$;

Z es CH;

R_6 es hidrógeno;

R_1 es (*S*)-metilacetilenilo;

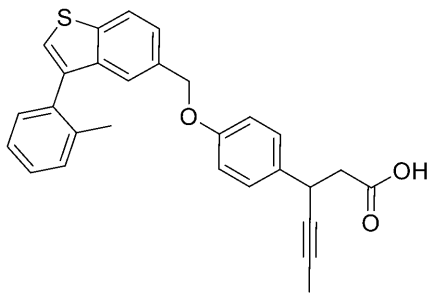
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno;

R_5 es metilo;

o formas de sales farmacéuticamente aceptables de estos.

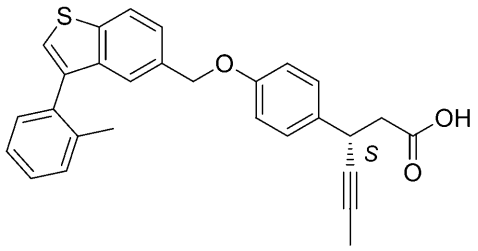
Una modalidad adicional de la presente invención se dirige al compuesto de la Fórmula (I) que es ácido 3-(4-((3-(2-metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) fenilo)hex-4-inoico, Compuesto 97



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

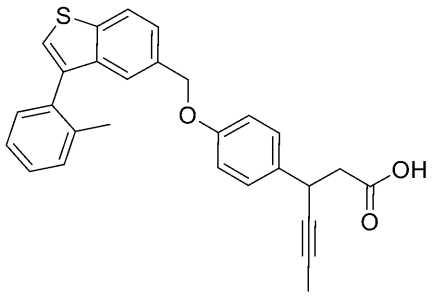
Una modalidad adicional de la presente invención se dirige al compuesto de la Fórmula (I), que es ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto 2



,

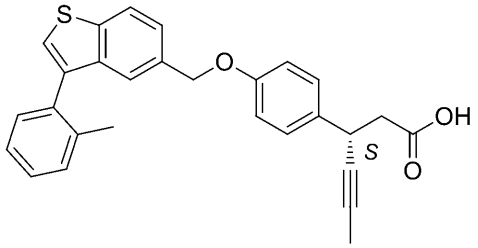
o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una modalidad adicional de la presente invención se dirige al compuesto de la Fórmula (I) que es ácido 3-(4-((3-(2-metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) fenilo)hex-4-inoico, Compuesto 97



.

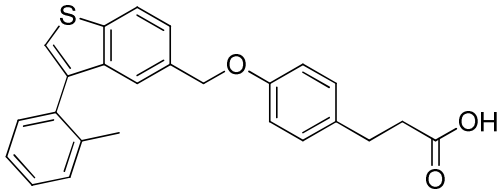
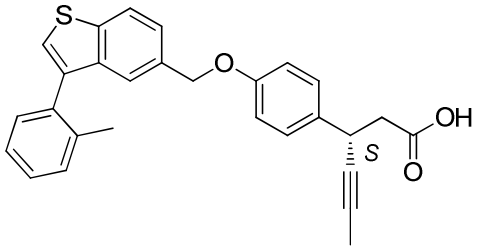
Una modalidad adicional de la presente invención se dirige al compuesto de la Fórmula (I), que es ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto 2

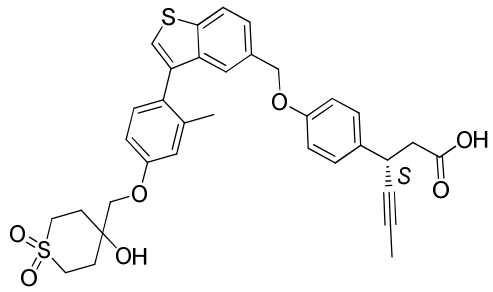
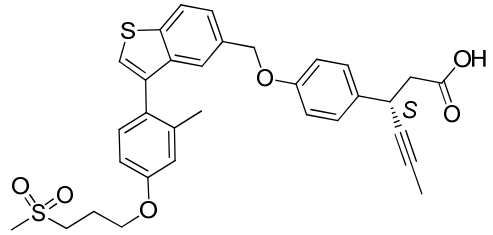
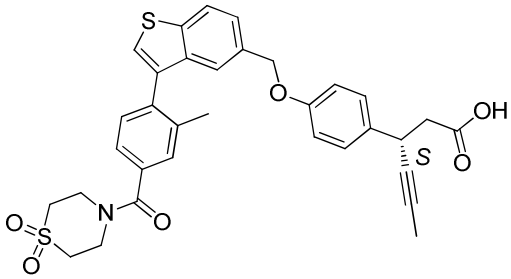
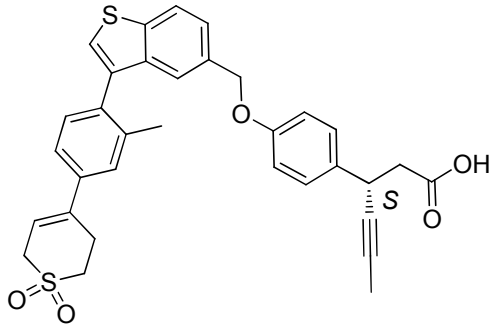
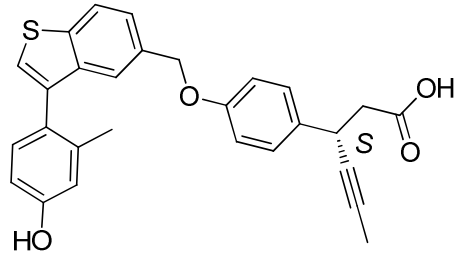


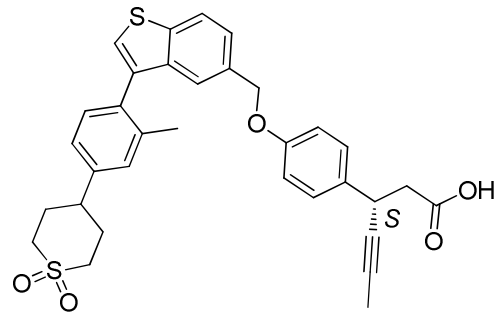
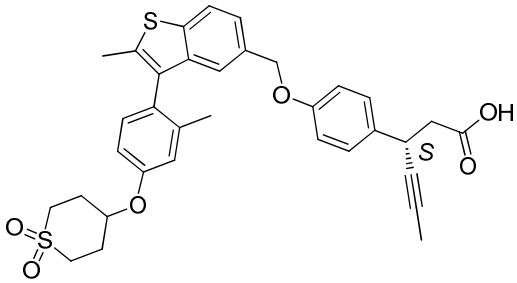
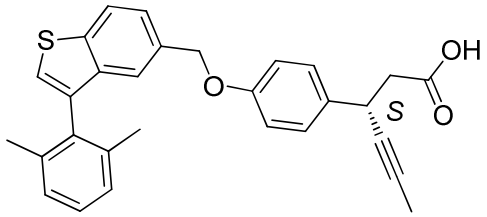
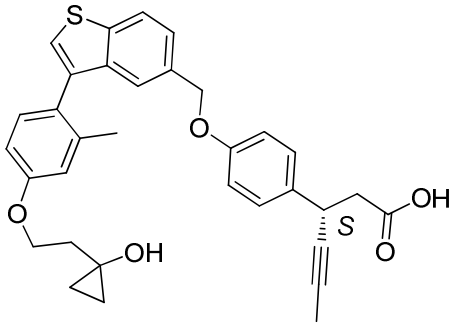
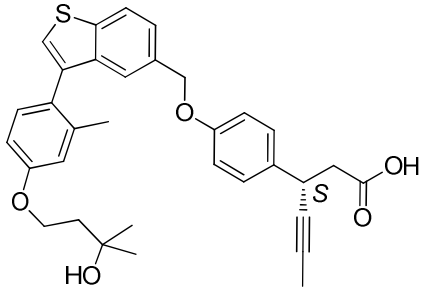
.

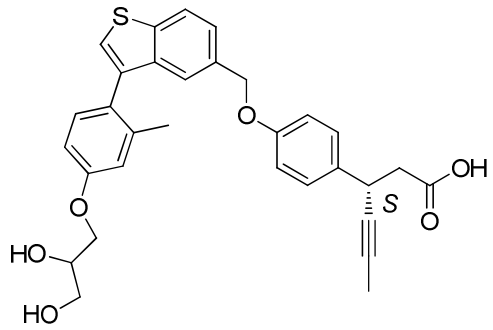
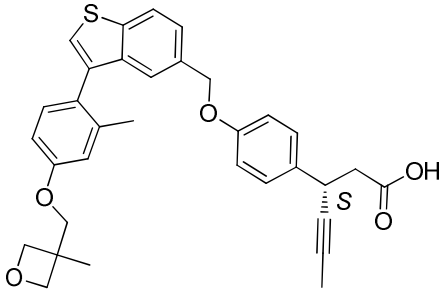
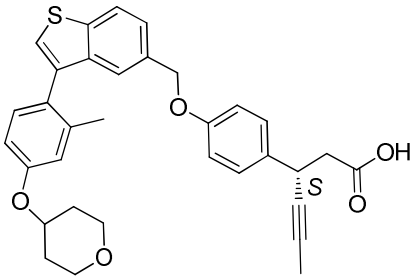
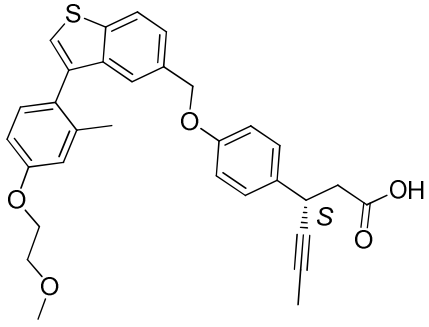
Las modalidades adicionales de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (I) como se define en la presente descripción, o un enantiómero, diastereómero, solvato, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos, tal como se ilustra en el listado en la Tabla 1, a continuación.

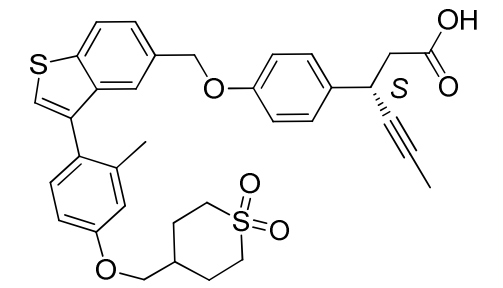
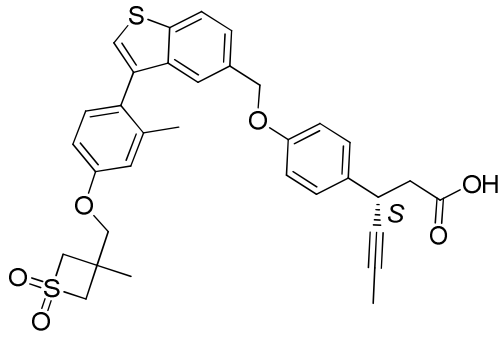
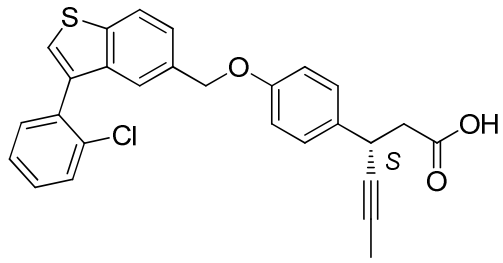
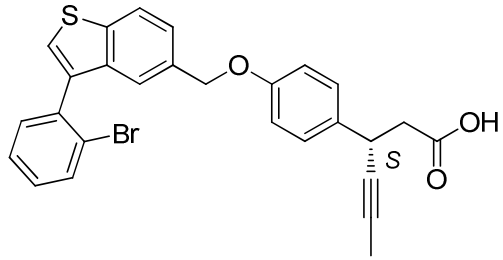
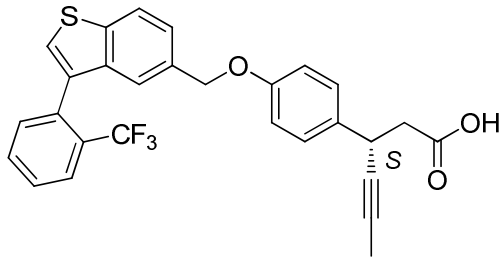
Tabla 1.

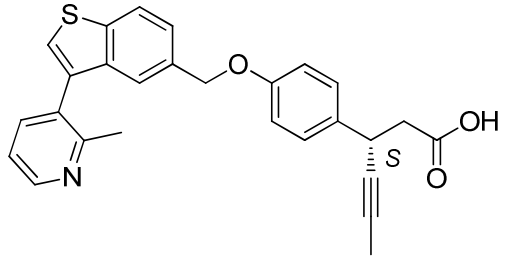
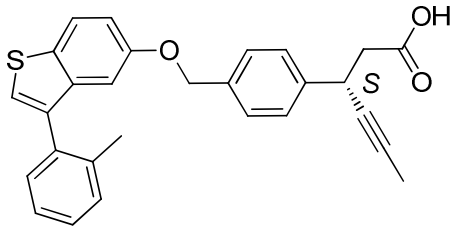
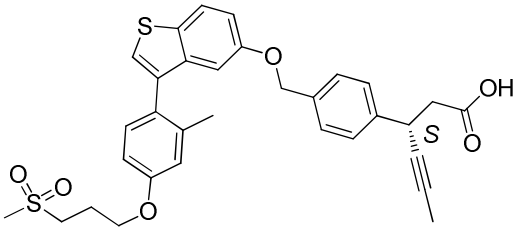
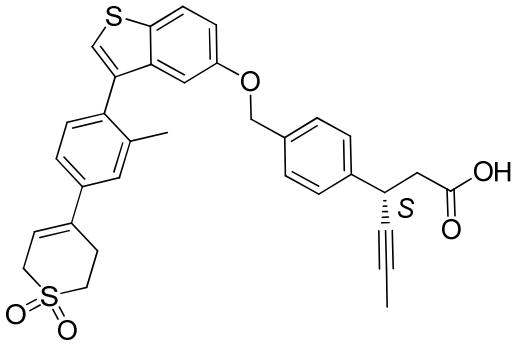
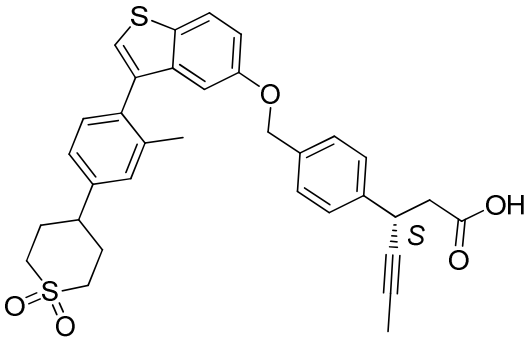
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**1**	Ácido 3-[4-[[3-(2-Metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]propanoico
	**2**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico

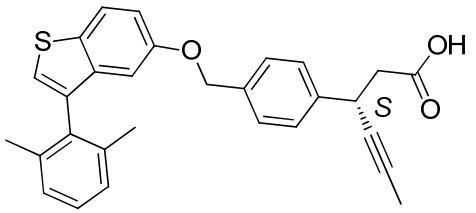
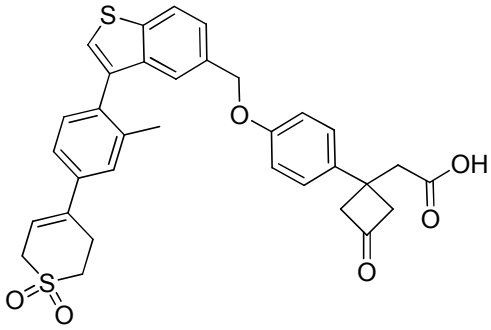
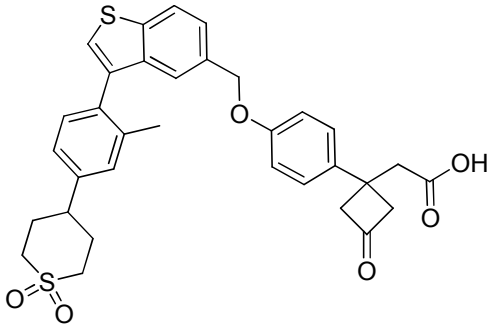
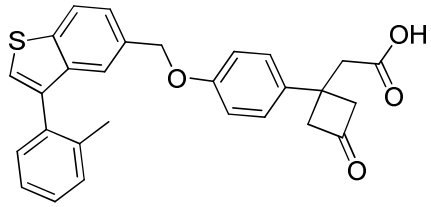
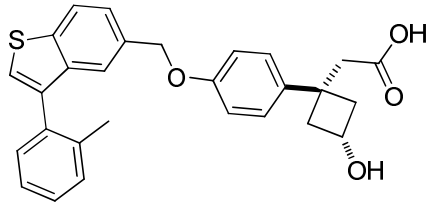
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**3**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-Hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi]-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**4**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[2-Metil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**5**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**6**	Ácido (3*S*)3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2*H*-topiran-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**7**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico

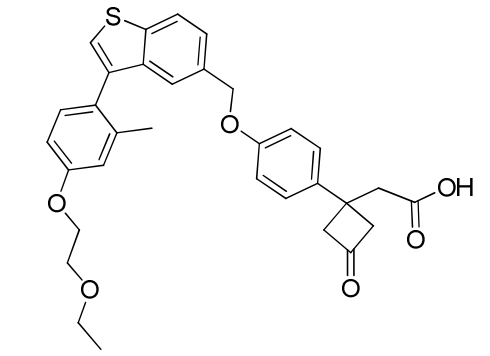
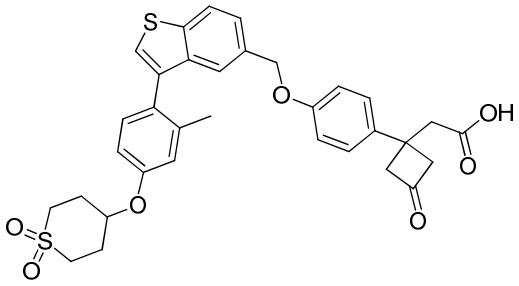
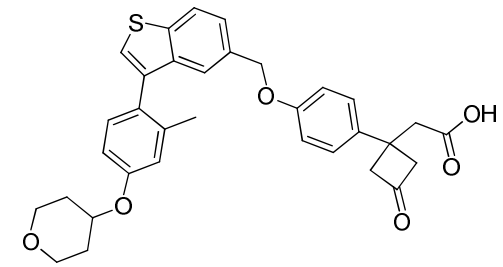
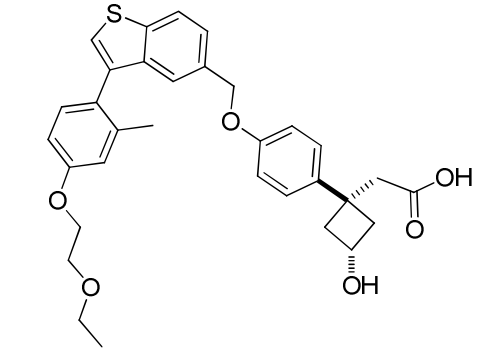
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**8**	Ácido (3*S*) -3-[4-[[3-(1,1-Dioxotian-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**9**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)oxi-2-metil-fenil]-2-metil-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**10**	Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico
	**11**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**12**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

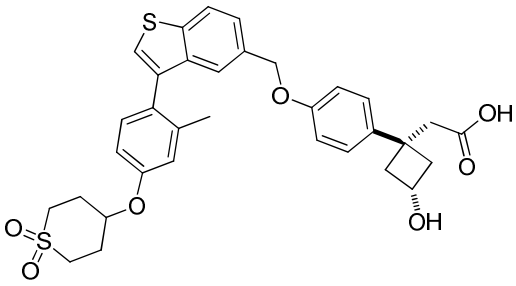
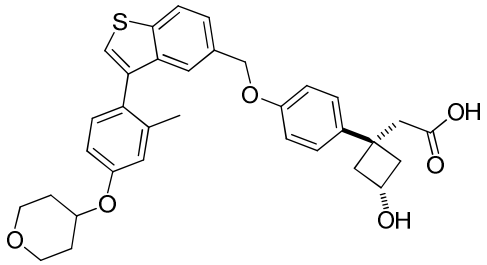
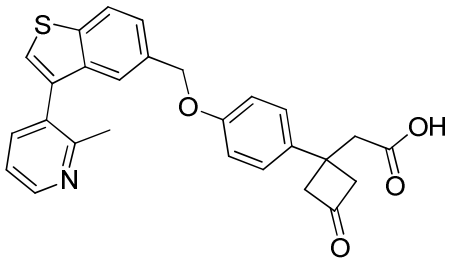
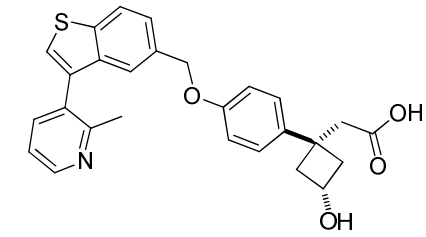
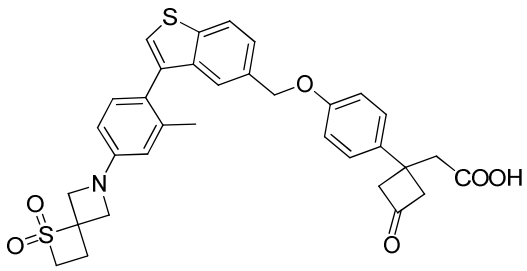
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**13**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**14**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**15**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**16**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

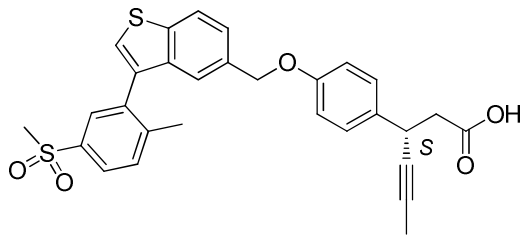
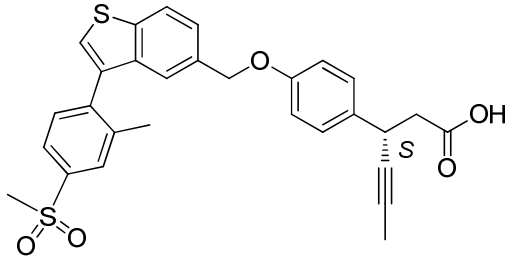
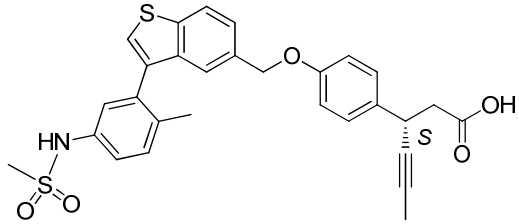
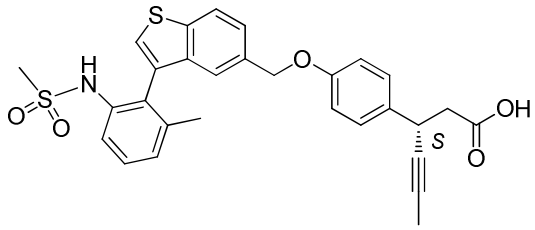
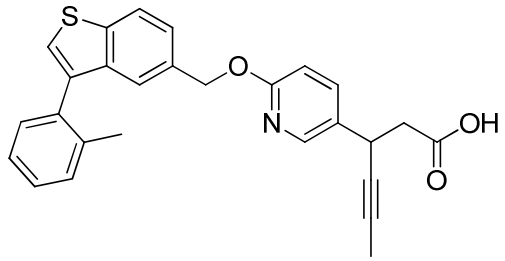
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**17**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**18**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**19**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**20**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**21**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-(Trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

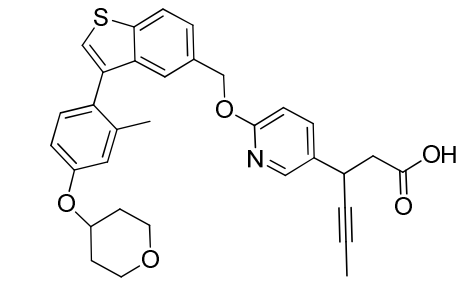
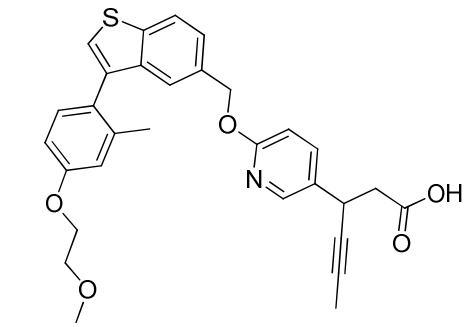
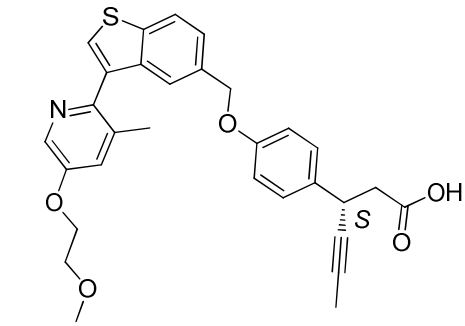
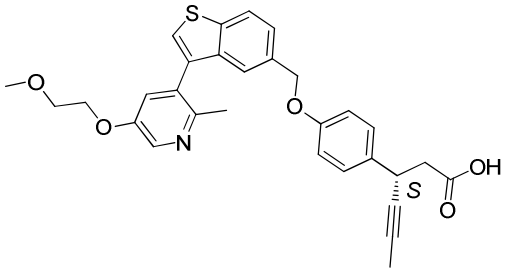
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**22**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**23**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico
	**24**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico
	**25**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-ilo) oxi) metil) fenil)hex-4-inoico
	**26**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico

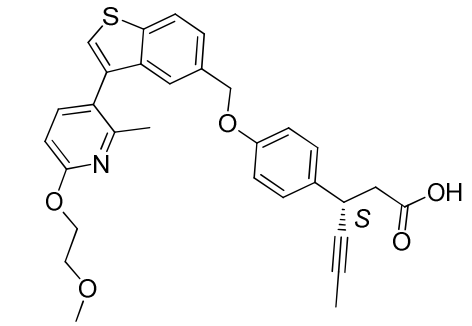
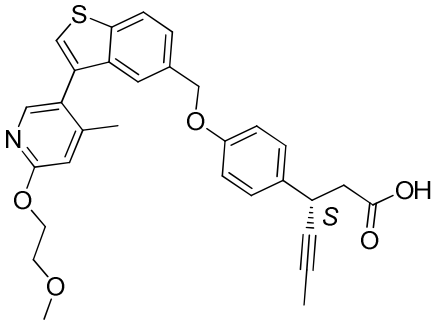
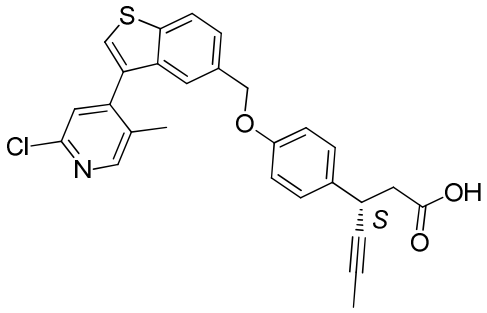
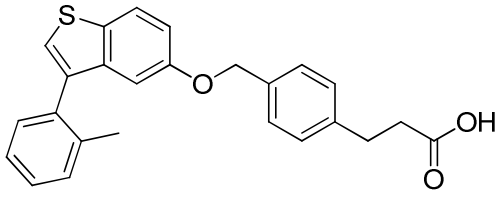
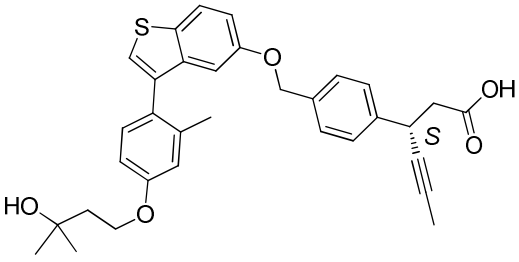
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**27**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico
	**28**	Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-Dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**29**	Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**30**	Ácido 2-(3-Oxo-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético
	**31**	Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético

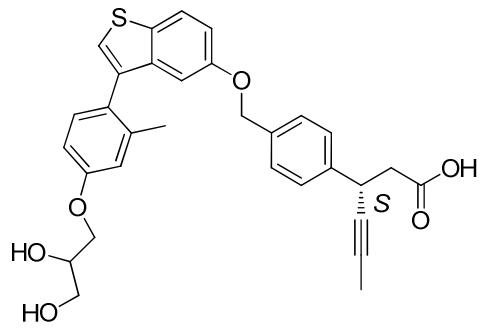
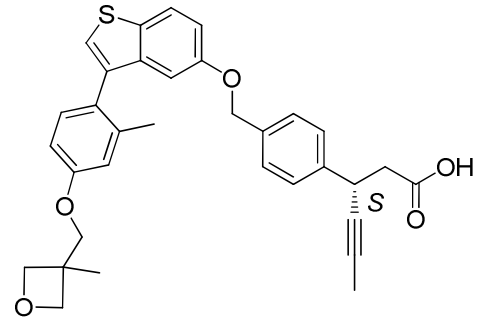
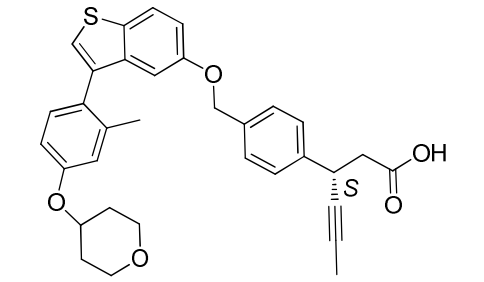
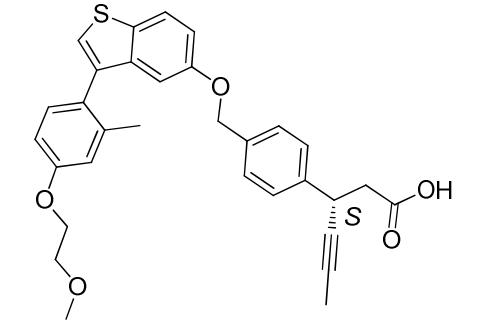
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**32**	Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**33**	Ácido 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**34**	Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**35**	Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético

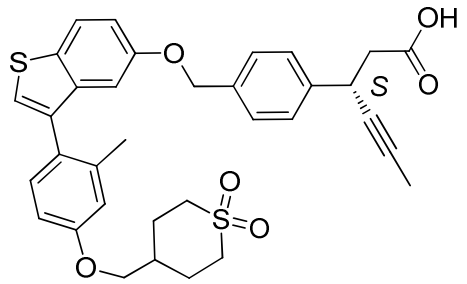
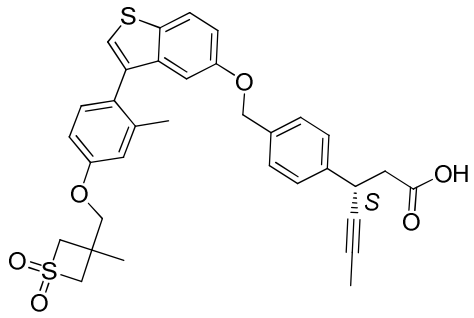
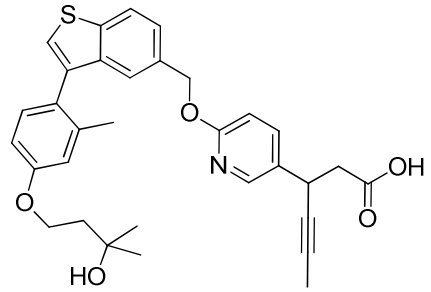
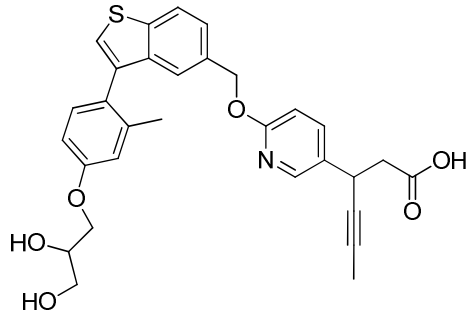
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**36**	Ácido 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclobutil)acético
	**37**	Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético
	**38**	Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético
	**39**	Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético
	**40**	Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético

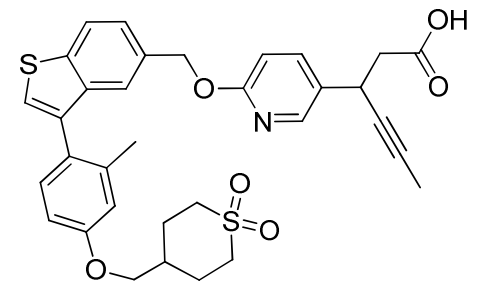
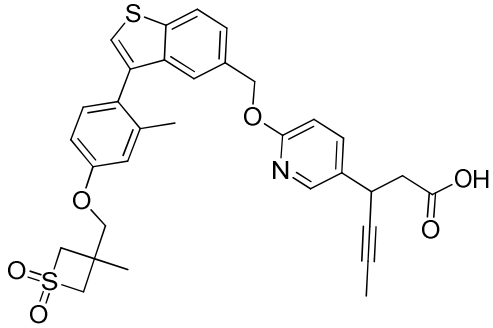
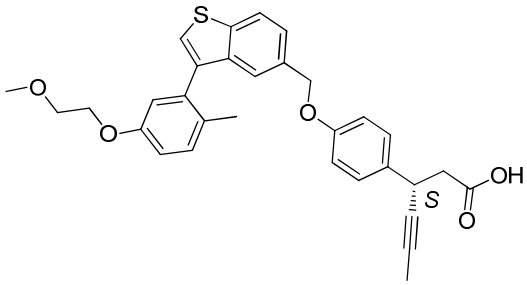
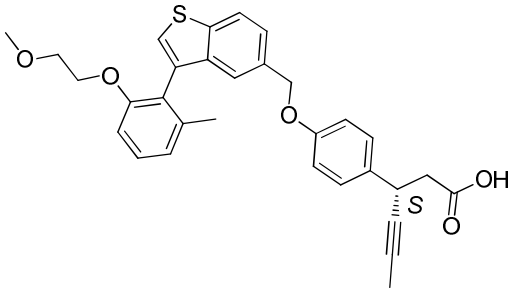
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**41**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**42**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**43**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**44**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**45**	Ácido 3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

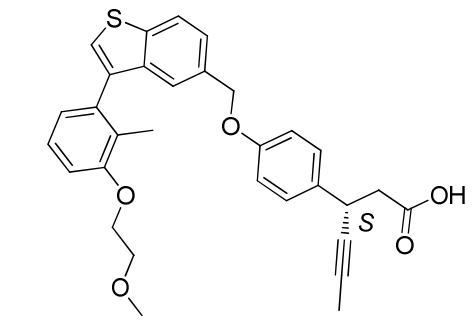
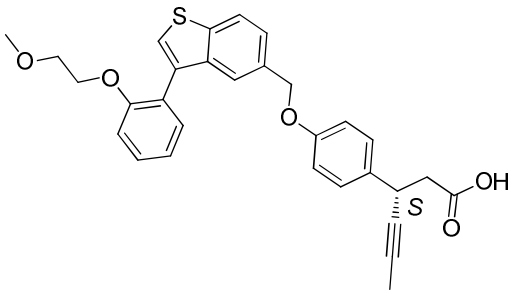
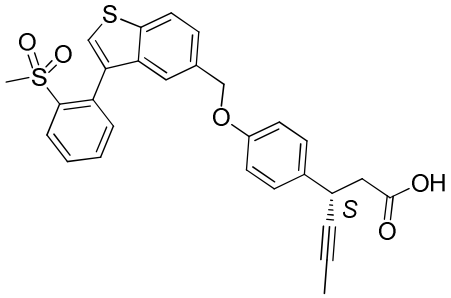
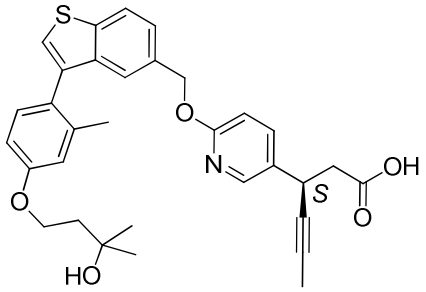
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**46**	Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**47**	Ácido 3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi) piridin-3-il)hex-4-inoico
	**48**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**49**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

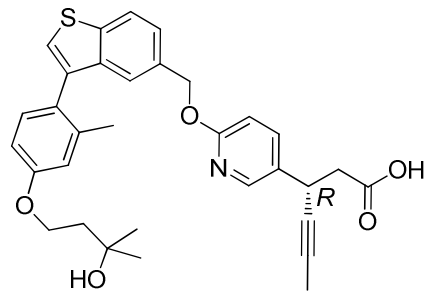
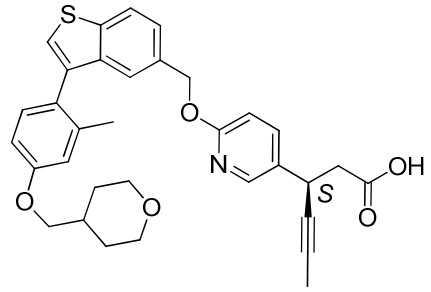
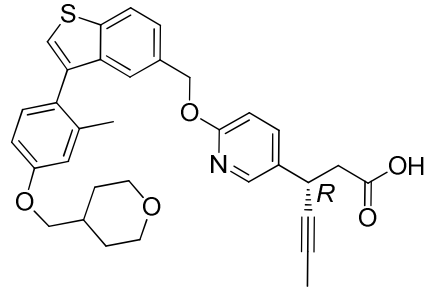
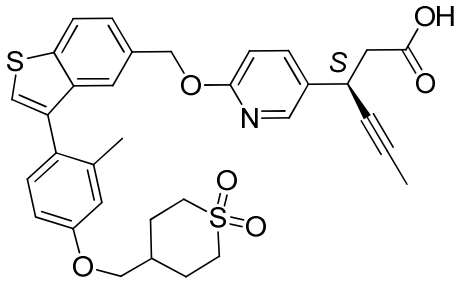
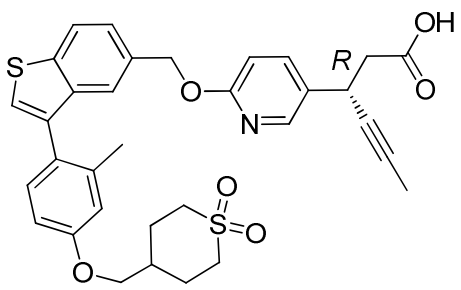
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**50**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**51**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**52**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**53**	Ácido 3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)propanoico
	**54**	Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico

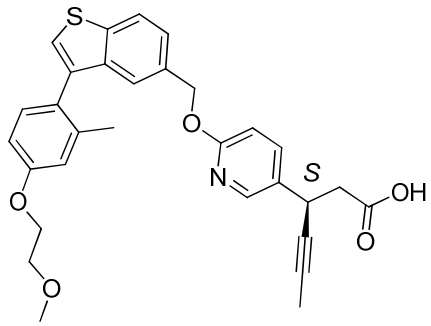
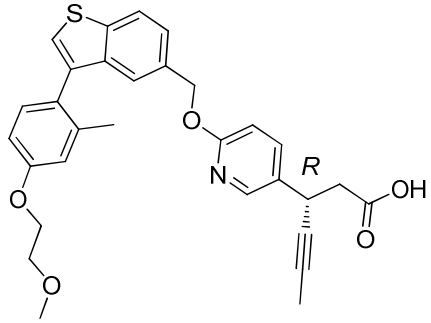
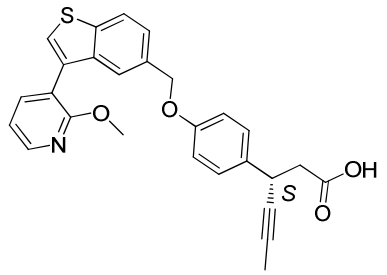
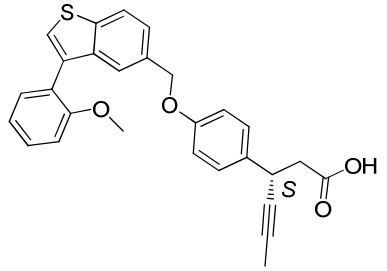
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**55**	Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico
	**56**	(3*S*)-3-(4-[[(3-[2-Metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoico
	**57**	Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico
	**58**	Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico

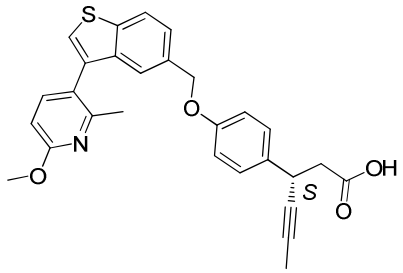
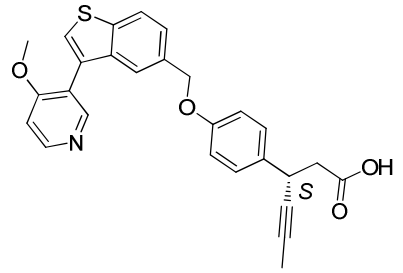
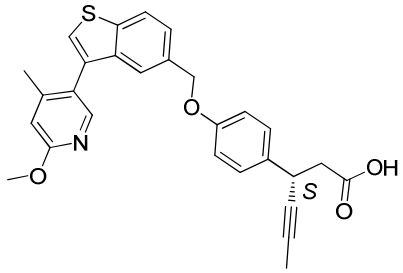
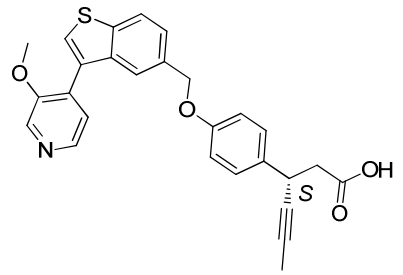
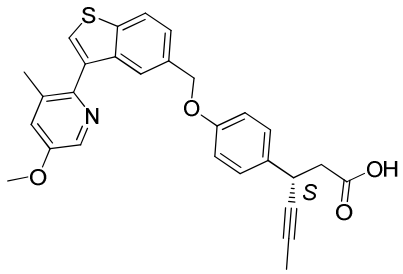
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**59**	Ácido (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)oxi)metil]fenil}hex-4-inoico
	**60**	Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico
	**61**	Ácido 3-[6-([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico
	**62**	Ácido 3-(6-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

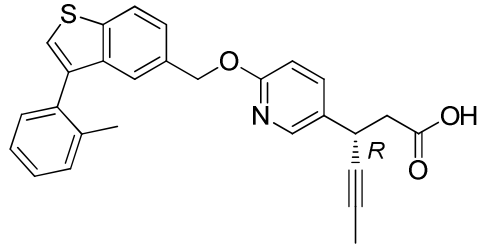
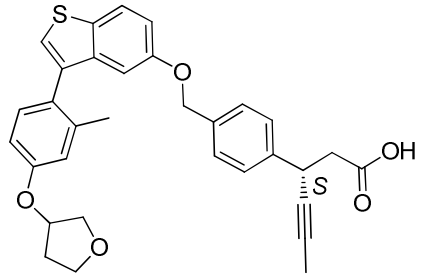
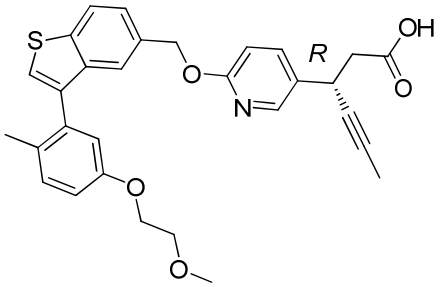
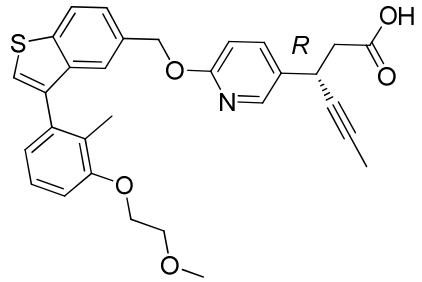
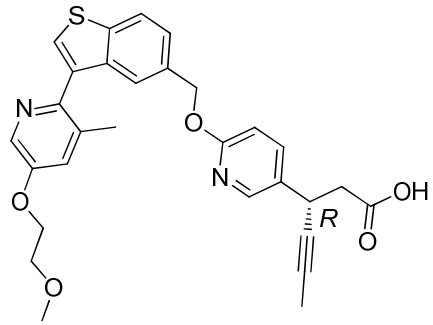
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**63**	Ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**64**	Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**65**	Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico
	**66**	Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico

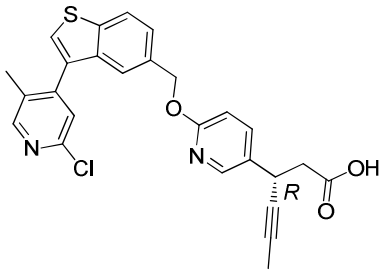
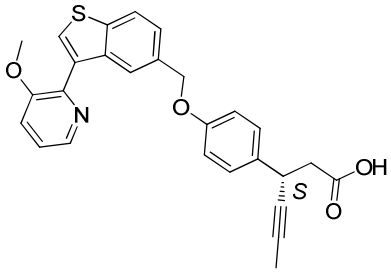
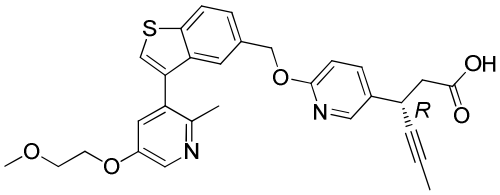
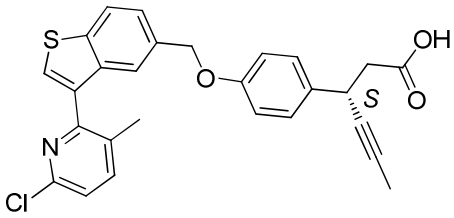
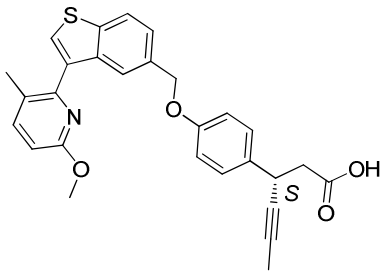
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**67**	Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico
	**68**	Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico
	**69**	Ácido (3*S*)-3-(4-[[3-(2-metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-6-il]metoxi]fenil)hex-4-inoico
	**70**	Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

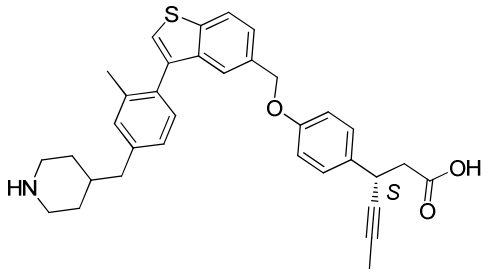
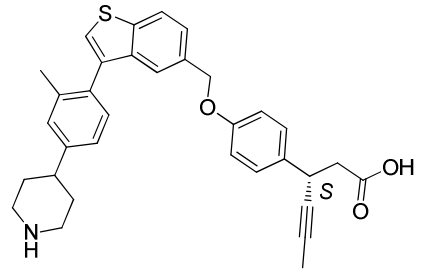
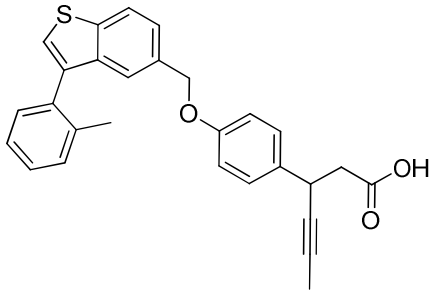
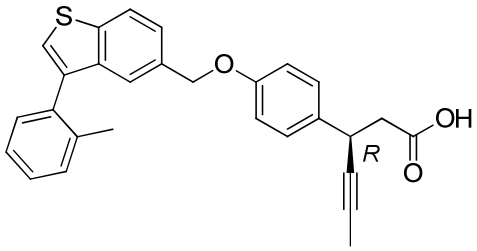
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**71**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**72**	Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**73**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**74**	Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**75**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**76**	Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**77**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**78**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**79**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

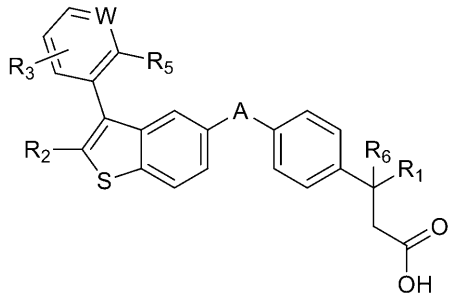
Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**80**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**81**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**82**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**83**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**84**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**85**	Ácido (3*R*)-3-[6-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoico
	**86**	Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico
	**87**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**88**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**89**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**90**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico
	**91**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**92**	Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridina-3-il)hex-4-inoico
	**93**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**94**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Estructura	Compuesto núm.	Nombre del comp.
	**95**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**96**	Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**97**	Ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico
	**98**	Ácido (3*R*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico

En una modalidad adicional, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I);



Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste en:

Compuesto 1, Ácido 3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]propanoico;

Compuesto 2, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 3, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-Hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi]-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 4, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[2-Metil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 5, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 6, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 7, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoic;

Compuesto 8, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 9, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)oxi-2-metil-fenil]-2-metil-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 10, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 11, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 12, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 13, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 14, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 15, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 16, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 17, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 18, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 19, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 20, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 21, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-(Trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 22, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 23, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 24, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 25, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 26, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 27, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 28, Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 29, Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 30, Ácido 2-(3-Oxo-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 31, Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 32, Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 33, Ácido 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 34, Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 35, Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 36, Ácido 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclobutil)acético;

Compuesto 37, Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 38, Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 39, Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 40, Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 41, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 42, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 43, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 44, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 45, Ácido 3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 46, Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 47, Ácido 3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 48, Ácido (3S)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 49, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 50, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 51, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 52, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 53, Ácido 3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)propanoico;

Compuesto 54, Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 55, Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 56, Ácido (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-Metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 57, Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico

Compuesto 58, Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 59, Ácido (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)oxi)metil]fenil}hex-4-inoico;

Compuesto 60, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 61, Ácido 3-[6-([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico;

Compuesto 62, Ácido 3-(6-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 63, Ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 64, Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoic;

Compuesto 65, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 66, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 67, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 68, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 69, Ácido (3*S*)-3-(4-[[3-(2-metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-6-il]metoxi]fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 70, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 71, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 72, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 73, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 74, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 75, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 76, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 77, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 78, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Compuesto 79, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 80, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 81, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Compuesto 82, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 83, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 84, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 85, Ácido (3*R*)-3-[6-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoico;

Compuesto 86, Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 87, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 88, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 89, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 90, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 91, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 92, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridina-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 93, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 94, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 95, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 96, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 97, Ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 98, Ácido (3*R*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de la Fórmula (I) se denominan “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Sin embargo, en la preparación de compuestos de la Fórmula (I) o de las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser útiles otras sales. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen sales de adición ácidas que pueden, por ejemplo, formarse por medio de mezclar una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la Fórmula (I) porta una entidad ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de este pueden incluir las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro,

edetato de calcio, cansilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodida y valerato.

Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, αácido-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido

nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Las modalidades de la presente invención incluyen los profármacos de los compuestos de la Fórmula (I). Generalmente, esos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *en vivo* en el compuesto necesario. Así, en las modalidades de los métodos de tratamiento o prevención de la presente invención, el término “administrar” abarca el tratamiento o prevención de las diferentes enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado *en vivo* después de la administración a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo con las modalidades de esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, estos pueden existir, además, como diastereómeros. Se entiende que tales isómeros y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, por lo tanto, se consideran incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y esos solvatos se consideran, además, incluidos dentro del alcance de esta invención. El técnico con experiencia entenderá que el término compuesto, como se usa en la presente descripción, incluye compuestos solvatados de la Fórmula (I).

En los casos en los que los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con ciertas modalidades dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o los enantiómeros individuales pueden prepararse por síntesis enantioespecífica o bien por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico (-)-dip-toluoil-D- y/o ácido tartárico (+)-dip-toluoil-L- seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos

pueden resolverse, además, mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse por medio del uso de una columna quiral de HPLC.

Una modalidad de la presente invención se dirige a una composición que incluye una composición farmacéutica, que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en, el enantiómero (+) de un compuesto de la Fórmula (I), en donde esa composición está sustancialmente libre del isómero (-) de ese compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menor que aproximadamente 25 %, preferentemente, menor que aproximadamente 10 %, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 5 %, aún con mayor preferencia, menor que aproximadamente 2 % y, aún con mayor preferencia, menor que aproximadamente 1 % del (-)-isómero calculado como

$$\%(+)\text{ - enantiómero} = \frac{(\textit{masa}\ (+)\text{- enantiómero})}{(\textit{masa}\ (+)\text{- enantiómero}) + (\textit{masa}\ (-)\text{- enantiómero})} \times 100 .$$

Otra modalidad de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y que consiste esencialmente en, el enantiómero (-) de un compuesto de la Fórmula (I), en donde dicha composición está sustancialmente libre del -isómero (+) de dicho compuesto. En el presente contexto sustancialmente libre significa menor que

aproximadamente 25 %, preferentemente, menor que aproximadamente 10 %, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 5 %, aún con mayor preferencia, menor que aproximadamente 2 % y, aún con mayor preferencia, menor que aproximadamente 1 % del (+)-isómero calculado como

$$\%(-)-\text{enantiómero} = \frac{(\textit{masa}\ (-)\text{- enantiómero})}{(\textit{masa}\ (+)\text{- enantiómero}) + (\textit{masa}\ (-)\text{- enantiómero})} \times 100 .$$

Durante cualquier procedimiento de preparación de los compuestos de varias modalidades de la presente invención, puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, *Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, *Third Edition*, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente, por medio del uso de métodos conocidos en la materia.

Aún cuando los compuestos de las modalidades de la presente invención (incluso sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, estos se administrarán, generalmente, en mezclas con un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable

seleccionado en correspondencia con la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica o veterinaria estándar. Así, las modalidades particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden los compuestos de la Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

A manera de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las modalidades de la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I) pueden mezclarse con cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizante adecuado(s), y combinaciones de estos.

Las formas sólidas de dosificación oral, tales como tabletas o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse en al menos una forma de dosificación a la vez, según el caso. Además, es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Las formas orales adicionales en las cuales los compuestos de la presente invención pueden administrarse incluyen elíxires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada una puede contener, opcionalmente, agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse mediante inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario, o pueden ser de aplicación tópica en forma de una loción, solución, crema,

pomada o polvos de talco. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en, una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. Además, pueden incorporarse a una concentración de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso de la crema, en un ungüento que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en, una cera o base de parafina blanda, junto con cualquier estabilizador y conservante que sea necesario. Una forma alternativa de administración incluye la administración transdérmica mediante el uso de un parche transdérmico o de piel.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos solos de la presente invención) pueden, además, inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o por vía intratecal. En este caso, las composiciones incluirán, además, al menos uno de un portador adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para la administración por vía parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficiente sales y monosacáridos para hacer la solución isotónica con la sangre.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de tabletas o pastillas, las cuales pueden ser formuladas de una manera convencional.

Como ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo al menos uno de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse al mezclar el o los compuestos con un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable, de acuerdo a las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. El transportador, excipiente y diluyente pueden tomar una amplia variedad de formas en dependencia de la ruta de administración deseada (p. ej., oral, parenteral, etc.). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elíxires y soluciones, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y lo similar; para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegración y lo similar. Las preparaciones orales sólidas pueden recubrirse, además, opcionalmente, con sustancias, tales como, azúcares o recubrirse, entéricamente, con el fin de modular el sitio principal de absorción y desintegración. Para la administración por vía parenteral, el portador, excipiente y disolvente incluirá, usualmente, agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para incrementar la solubilidad y la preservación de la composición. Las suspensiones o soluciones inyectables pueden prepararse, además, por medio del uso de portadores acuosos junto con aditivos adecuados, tales como solubilizadores y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de este incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad particular o intervalo de estos, particularmente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad particular o intervalo de estos o, más particularmente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad particular o intervalo de este, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente de 1 a aproximadamente 4 veces al día para un humano promedio (70 kg); aunque es evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de la Fórmula (l) variará al igual que las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que son tratados.

Para la administración oral, una composición farmacéutica se proporciona, preferentemente, en forma de tabletas que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de la Fórmula (I).

Ventajosamente, un compuesto de la Fórmula (l) puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces por día.

Las dosificaciones óptimas de un compuesto de la Fórmula (I) a ser administrado pueden ser fácilmente determinadas y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance

de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se va a tratar, que incluyen: género, edad, peso, dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar la dosis para alcanzar un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores ilustran, de esta manera, el caso promedio. Pueden existir, por supuesto, casos individuales en donde se ameritan intervalos de dosificaciones mayores o menores y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y regímenes de dosificación o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la materia cada vez que se requiera el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para un sujeto que lo necesita.

Una modalidad de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende el ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (compuesto 97) y al menos uno de un transportador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende el ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto 2) y al menos uno de un transportador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Como agonistas del GPR40, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar y prevenir una enfermedad, síndrome, trastorno o afección en un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un humano en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno se ven afectados por la modulación, que incluye el agonismo, del receptor GPR40. Esos métodos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un humano en necesidad de ese tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal o un solvato de la Fórmula (I).

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de un trastorno que se afecta por el agonismo del receptor GPR40 que se selecciona a partir del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo II, la obesidad, los trastornos relacionados con la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión y el metabolismo anormal del colesterol/lípidos, osteoporosis, inflamación y eccema; preferentemente, la diabetes mellitus tipo II, el síndrome metabólico, y la intolerancia a la glucosa; con mayor preferencia, diabetes mellitus tipo II o la intolerancia a la glucosa.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la obesidad.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento del síndrome metabólico.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos de síntesis generales que se describen más adelante y que se ilustran en los esquemas que siguen. Ya que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas específicas y las condiciones específicas descritas en los esquemas y ejemplos. Las diferentes materias primas que se usan en los esquemas y ejemplos se encuentran en el mercado o pueden prepararse por métodos que están dentro del conocimiento de los expertos en la materia. Las variables son como se definen en la presente descripción.

Las abreviaciones usadas en la presente especificación, particularmente en los esquemas y los ejemplos, son las siguientes:

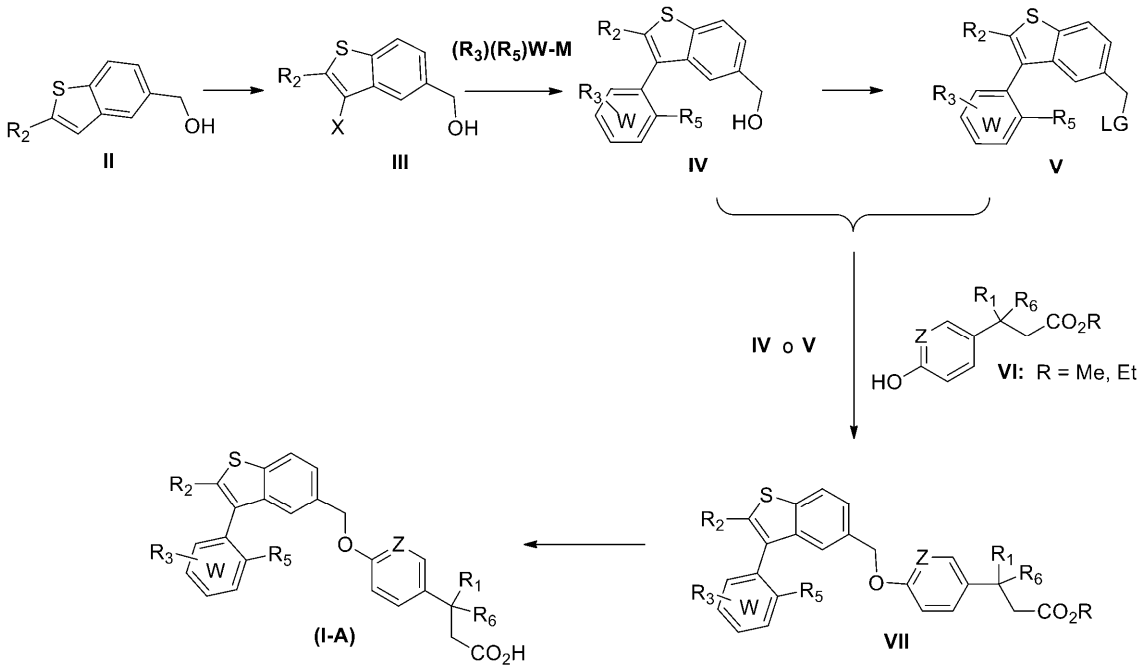
ADDP	dipiperidruro de ácido azodicarboxílico

aq	acuoso
9-BBN	9-borabiciclo[3,3,1]nonano
BINAP	2,2’-bis[1,1-difenilfosfino]-1,1’-binaftaleno
Boc	tert-butoxicarbonilo
CDI	1,1’-carbonildiimidazol
CiJohnPhos	(2-bifenil)diciclohexilfosfina
DBAD	azodicarboxilato de di-tert-butilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DME	éter dimetílico de etilenglicol
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida)
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCAP	porcentaje de área de cromatografía líquida
LCMS	cromatografía líquida de alta presión con espectrómetro de masas
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	alcohol metílico

mg	miligramos
MOM	metoximetilo
MTBE	metil t-butil éter
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
N,N-DMA	N, N-dimetilacetamida
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$	Complejo diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0)
PPTS	p-toluenosulfonato de piridina
P(*o*-tol)$_3$	tri(*o*-tolil)fosfina
rt	temperatura ambiente
RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
saturada	saturada
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TBTU	*O*-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato
Tf_2O	anhídrido triflico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiranilo

El Esquema A ilustra un método para la preparación de ciertos compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención, en donde A es $–CH_2O-$.

Esquema A



Ciertos compuestos de la Fórmula (**I-A**) pueden sintetizarse como se describe en la ruta de síntesis general que se ilustra en el Esquema A. El tratamiento de 5-hidroximetilbenzotiofeno **II** con un reactivo halogenante tal como NBS, NIS o en un solvente adecuado tal como DCM, DCE, CCl4, THF, dioxano, DMF y lo similar o con Br 2 en HOAc, a una temperatura, preferentemente, entre 0 y 50 °C puede proporcionar el benzotiofeno **III** 3-halogenado, en donde X es bromo o iodo. El benzotiofeno **III** halogenado puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (R_3) (R_5)W-M, en donde R_3, R_5 y W son como se definen en la presente descripción, en condiciones de acoplamiento adecuadas, para producir el producto de acoplamiento correspondiente de Fórmula **IV**. Un compuesto de la fórmula (R_3) (R_5) W-M se

elige, en donde M puede ser (a) un ácido borónico para formar un compuesto de la fórmula (R_3) (R_5) W-$B(OH)_2$; (b) un éster borónico seleccionado adecuadamente tal como pinacolatoborilo, neopentilglicolatoborilo, y lo similar; (c) un trialquilestannilo seleccionado adecuadamente tal como tri(n-butil) estaño, y lo similar; (d) un trialquilsililo seleccionado adecuadamente tal como trialilsililo, y lo similar; (e) un arildialquilsililo seleccionado adecuadamente tal como 2-(hidroximetil) fenildimetilsililo, y lo similar o (f) reactivos orgánicos de zinc seleccionados adecuadamente tales como (R_3) (R_5) W-ZnX, en donde X es un halógeno tal como Cl, Br o I.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (R_3) (R_5) W-M, en donde M es, preferentemente –$B(OH)_2$ o un éster borónico sustituido en W seleccionado adecuadamente puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula **III**, bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki, más particularmente en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado tal como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), *bis*(acetonitrilo) dicloro-paladio (II), dímero de cloruro de alil paladio (II), *tris*(dibencilidinoacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, dicloro-*bis*(di-*terc*-butilfenilfosfina) paladio (II), aducto de diclorometano [1,1'-*bis*-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) ($PdCl_2$(dppf) DCM), tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), cloruro de 1,1'-*bis*(di-*tert*-butilfosfino) ferroceno paladio (II) y lo similar; Opcionalmente en presencia de un ligando seleccionado adecuadamente tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tributilfosfina, tri(*tert*-butil)-fosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 2-

(diciclohexilfosfino) 2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo, S-Phos, Ru-Phos, *bis*[2-(difenilfosfino)fenil] éter, 2-diciclohexilfosfino-2'6'-dimetoxibifenilo, tris(2-furil)fosfina, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, y lo similar; en presencia de una base inorgánica seleccionada apropiadamente tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, tert-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio; fosfato potásico o preferentemente, carbonato de sodio; en un disolvente seleccionado adecuadamente tal como etanol, THF, DMF, tolueno, benceno, DME, H_2O, 1,4-dioxano, y lo similar, o una combinación de estos; a una temperatura que está en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C.

Los compuestos de la Fórmula **IV** pueden hacerse reaccionar bajo las condiciones de Mitsunobu (ver: Mitsunobu, O. *Synthesis* (1981),1-28) con los compuestos de la Fórmula **VI**, en donde R_1 y R_6 son como se definen en la presente descripción, en presencia de trifenilfosfina, tri-*n*-butilfosfina, Tri-*terc*-butilfosfina, o un equivalente de trifenilfosfina unido a resina tal como PS-PPh_3 y un reactivo de acoplamiento azido tales como DIAD, ADDP, DBAD o DEAD y lo similar, en un solvente orgánico tal como THF, MeCN, tolueno, N,N-DMA, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre 25-100 °C, para producir los compuestos de la Fórmula **VII**.

Alternativamente, la función alcohólica de los compuestos de la Fórmula **IV** pueden convertirse en grupos salientes adecuados (LG) tales como Cl, Br, I, tosilato,

mesilato, nosilato y lo similar, (como se describe en: March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms y Structure*, 2nd ed.; McGraw-Hill Co.: New York, 1977; pp 326) como se ilustra por los compuestos de Fórmula **V**, que pueden después reaccionar con un compuesto de Fórmula **VI** en presencia de una base adecuada para proporcionar un compuesto de Fórmula **VII**. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de Fórmula **IV** con un reactivo halogenante tal como cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, $Ph_3P.Br_2$, PBr_3 y lo similar, o con haluros de sulfonilo tales como cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, cloruro de nosilo y lo similar; en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOH, NaH y lo similar, en un disolvente tal como NMP, DMF, THF, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre 25-150 °C puede proporcionar un compuesto de Fórmula **V**. La reacción de un compuesto de Fórmula **V** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula **VI** en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOH, NaH, y lo similar, en un solvente tal como NMP, DMF, THF, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre 25-150 °C para proporcionar un compuesto de la Fórmula **VII**.

La hidrólisis del grupo funcional éster de un compuesto de la Fórmula **VII** puede realizarse bajo una diversidad de condiciones para proporcionar un compuesto de la Fórmula (**I-A**) (tal como se describe en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wilei & Sons, Inc.: New York, 1999). Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **VII** con una base tal como NaOH, LiOH, KOH, CsOH y lo similar, en un solvente tal como THF, EtOH,

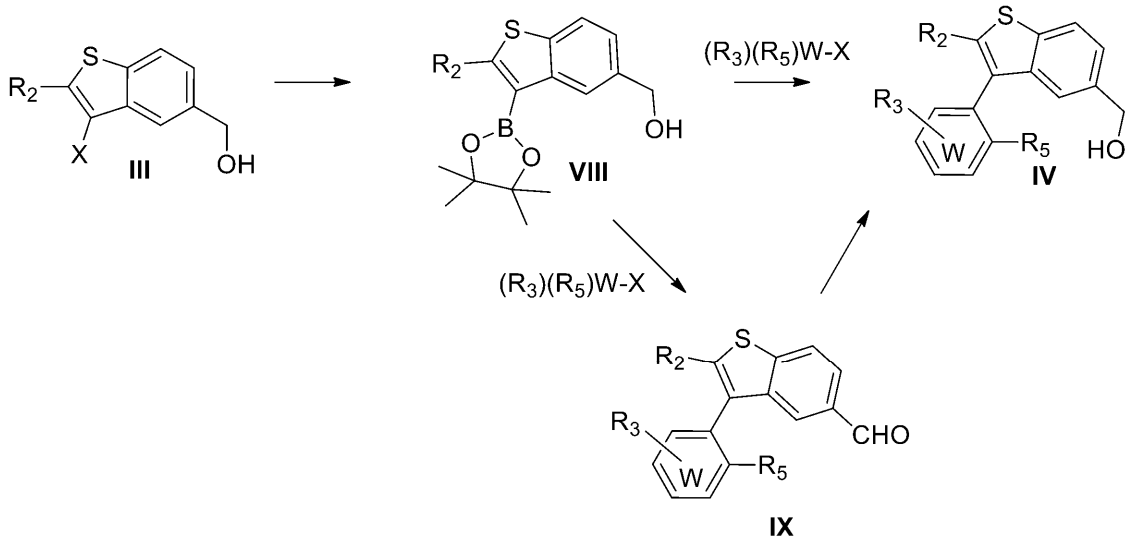
MeOH, dioxano y agua y lo similar, o mezclas de estos, a una temperatura entre 25 °C y 100 °C puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (**I-A**). El método preferido para esta transformación incluye el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **VII** con una base acuosa tal como NaOH o LiOH, en un solvente mezclado tal como THF/MeOH, a aproximadamente temperatura ambiente.

Debe entenderse que en ciertos compuestos de las fórmulas **(R_3)(R_5)W-M**, **IV**, **V**, o **VII**, R_3 puede contener grupos funcionales que, opcionalmente, pueden llevar un grupo protector funcional adecuado (P) (tales como aquellos que se describen en *Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W.* McOmie, Ed.; Plenum Press: 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wilei & Sons, Inc.: New York, 1999). En tales casos donde R_3 se sustituye con uno o más grupos aminos, los grupos protectores adecuados tales como Boc, Cbz, y lo similar, pueden incorporarse, los cuales pueden desprotegerse bajo condiciones adecuadas conocidas por los expertos en la materia para proporcionar un compuesto de la Formula (**I-A**) de la presente invención. Por ejemplo, las aminas protegidas por Boc pueden desprotegerse en condiciones acídicas con el uso de reactivos tales como HCl, TFA y lo similar. De manera similar, las aminas protegidas con Cbz pueden desprotegerse en condiciones acídicas o hidrogenólisis. En los casos donde R_3 se sustituye con grupos carboxilo, los grupos protectores adecuados tales como metilo, etilo y *t*-butil ésteres, y lo similar pueden incorporarse, los cuales pueden desprotegerse bajo condiciones acídicas, tales como HCl, TFA y lo similar. En los casos donde

R_3 se sustituye con grupos hidroxilo, los grupos protectores adecuados tales como MOM, THP, *t*-butil éteres, acetonidas (para sustituyentes 1, 2-dihidroxilados) y lo similar, pueden incorporarse, los cuales pueden desprotegerse bajo condiciones acídicas, tales como HCl, TFA y lo similar. Los grupos funcionales expuestos, generados por la desprotección, pueden someterse a transformaciones químicas adicionales de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, para proporcionar más derivados de la Fórmula (**I-A**).

En ciertos casos, un compuesto de la Fórmula **IV** de la presente invención puede prepararse, ventajosamente, mediante una estrategia alternativa de acoplamiento cruzado, como se ilustra en el esquema B.

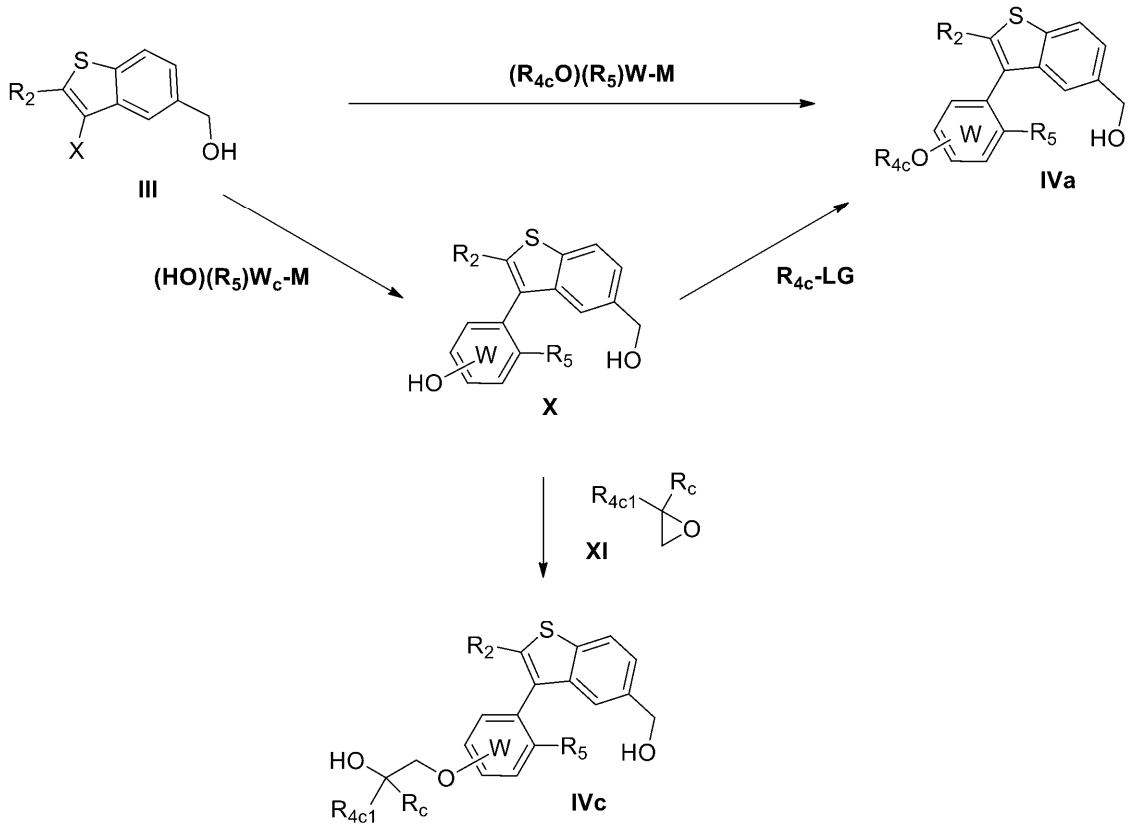
Esquema B



Bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki como se describió anteriormente para el Esquema A, un compuesto de la Fórmula **III** puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro para proporcionar el correspondiente borolano de la Fórmula **VIII**. Un compuesto de la Fórmula **VIII** puede, a su vez, hacerse reaccionar con un haluro aromático de la fórmula $(R_3)(R_5)W$-X, en donde (R_3) $(R_5)W$ y X son como se definen en el Esquema A, para proporcionar directamente un compuesto de la Fórmula **IV**. En ciertos casos, esta reacción de acoplamiento proporciona los compuestos aldehídicos correspondientes de la Fórmula **IX**, los cuales, después del tratamiento con un agente reductor adecuado (tal como se describe en: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed.; Wilei-VCH: New York, 1999; pp 61), tales como $NaBH_4$, LAH, B_2H_6, DIBAL-H, $NaCNBH_3$, AlH_3, $LiAlH(O\text{-}t\text{-}Bu)_3$, $KBH(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$, y lo similar, preferentemente, $NaBH_4$ o B_2H_6, en un solvente tal como THF, éter, dioxano, MeOH, EtOH y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre 0-75 °C, puede proporcionar un alcohol de la Fórmula **IV**.

Ciertos compuestos de la Fórmula **IV** de la presente invención, en los que R_3 es $-OR_{4c}$ pueden prepararse como se ilustra en el Esquema C. Como se define en la presente descripción, R_{4c} es R_4 en donde los sustituyentes R_4 sustituidos con hidroxilo están protegidos adecuadamente con un grupo protector de hidroxilo convencional.

Esquema C



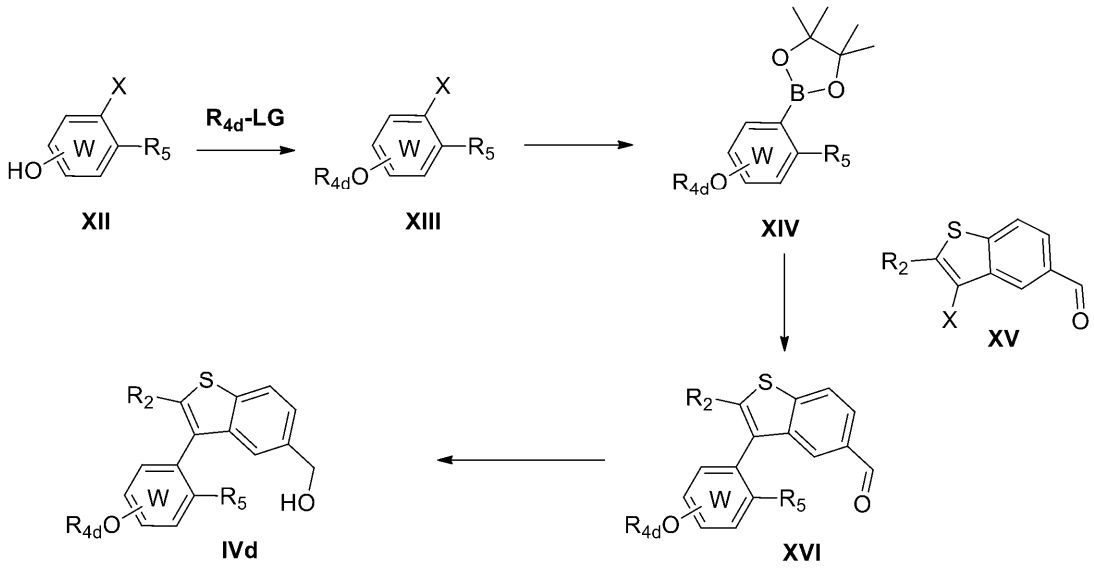
El tratamiento de un compuesto de la Fórmula **III** con un compuesto de la fórmula **($R_{4c}O$)(R_5)W-M**, en donde W, R_5, y M son como se definen en el Esquema A, bajo las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente puede proporcionar un compuesto de la Fórmula **IVa** directamente. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **III** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **(HO)(R_5)W_c-M**, en donde W_c es fenilo, y M es, preferentemente, un ácido borónico o éster borónico, bajo condiciones adecuadas de acoplamiento como se describió anteriormente, para proporcionar el producto de acoplamiento

correspondiente de la Fórmula **X**. La alquilación de un compuesto de la Fórmula **X** con un compuesto de la fórmula **R_{4c}-LG**, en donde LG es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente, en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOH, NaH, y lo similar, en un solvente tal como NMP, DMF, THF, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre 25-150 °C puede proporcionar un compuesto de la Fórmula **IVa**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **X** puede ser alquilado mediante reacción con un epóxido de la Fórmula **XI**, en donde R_c es hidrógeno y R_{4c1} se define como alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, o alcoxilo C_{1-3} alquilo(C_{1-8}), para proporcionar un compuesto de la Fórmula **IVc**. De manera similar, un compuesto de la Fórmula **X** puede ser alquilado mediante reacción con un epóxido de la Fórmula **XI**, en donde R_c y R_{4c1} se pueden tomar juntos para formar un anillo espiro fusionado seleccionado del grupo que consiste en espirocicloalquilo de C_{4-7}, 1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo espiro fusionado, y tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo espiro fusionado, para proporcionar compuestos adicionales de la Fórmula **IVc**. La reacción con un epóxido de la Fórmula **XI** se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOH, y lo similar, en un solvente tal como NMP, DMF, THF, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, de aproximadamente 25 y aproximadamente 125 °C.

Alternativamente, ciertos compuestos de la Fórmula **IV** de la presente invención, en los cuales R_3 es -OR_{4d} y R_5 es Me o CF_3 puede prepararse como

se ilustra en el Esquema D. Como se define en la presente descripción, R_{4d} es R_4, en donde los sustituyentes R_4 sustituidos con hidroxilo están adecuadamente protegidos con un grupo protector de hidroxilo convencional.

Esquema D

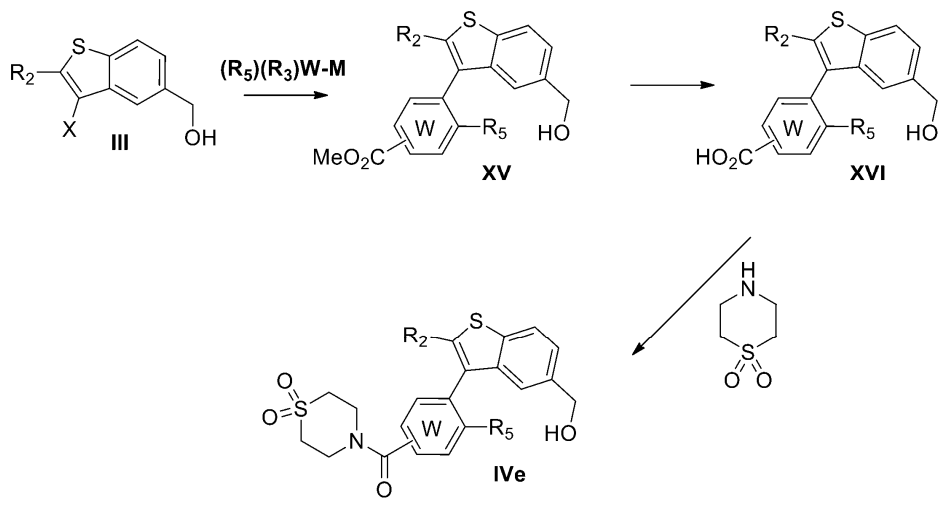


La alquilación de un compuesto fenólico de la Fórmula **XII** con un compuesto de la Fórmula **R_{4d}-LG**, en donde LG es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente, en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOH, NaH, y lo similar, en un solvente tal como NMP, DMF, THF, y lo similar, a una temperatura, preferentemente, entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C puede proporcionar un compuesto de la Fórmula **XIII**. El tratamiento de un compuesto de la fórmula **XIII** con bis(pinacolato)diboro bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki, como se define en el Esquema A,

puede proporcionar los correspondientes borolanos de la Fórmula **XIV**. Un borolano de la Fórmula **XIV** puede hacerse reaccionar con un aldehído benzotiofeno de la Fórmula **XV** bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki, como se define en el Esquema A, para proporcionar un aldehído benzotiofeno arilado de la Fórmula **XVI**, que a su vez puede reducirse después del tratamiento con un agente reductor que se selecciona adecuadamente (como se describe en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed.; Wilei-VCH: New York, 1999; pp 61), tales como $NaBH_4$, LAH, B_2H_6, DIBAL-H, $NaCNBH_3$, AlH_3, $LiAlH(O\text{-}t\text{-}Bu)_3$, $KBH(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$, y lo similar; preferentemente, $NaBH_4$ o B_2H_6, en un solvente tal como THF, éter, dioxano, MeOH, EtOH y lo similar, a una temperatura preferentemente, entre aproximadamente 0 a aproximadamente 75 °C, para proporcionar el alcohol bencílico correspondiente de la Fórmula **IVd**.

Además, pueden prepararse ciertos compuestos de la Fórmula **IVe** de la presente invención, en los que R_3 es 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonil, como se ilustra en el Esquema E.

Esquema E

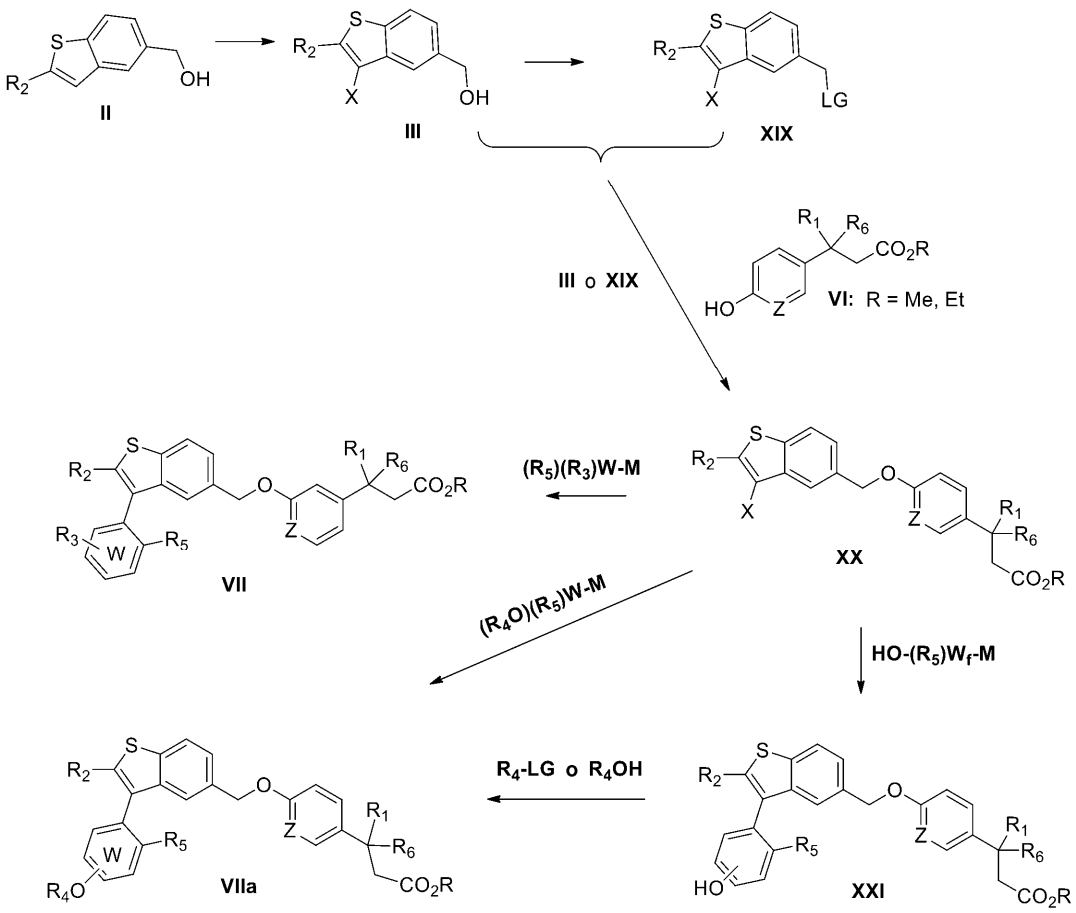


Los compuestos de la Fórmula **III** pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula $(R_5)(R_3)W$-M, en donde $(R_5)(R_3)W$- es un anillo fenilo o piridilo sustituido con metoxicarbonilo, y M es, preferentemente, un ácido borónico o éster borónico, bajo condiciones adecuadas de acoplamiento como se describió anteriormente, para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente de la Fórmula **XV**. La hidrólisis del grupo funcional éster de los compuestos de la Fórmula **XV** puede efectuarse bajo diversas condiciones, como se describió anteriormente. El método preferido para esta transformación incluye el tratamiento de los compuestos de la Fórmula **XV** con una base acuosa tal como NaOH o LiOH en un solvente mezclado como THF/MeOH a aproximadamente temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de la Fórmula **XVI**. La reacción del ácido benzoico **XVI** y 1,1-dióxido de tiomorfolina con los agentes de acoplamiento convencionales (M. Bodanski y A. Bodanski, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag: New York, 1984) tales

como EDCI, CDI, DCC, HATU, HBTU, TBTU, y lo similar en solventes orgánicos tales como DCM, THF, DMF, NMP, N,N-DMA, DMSO, y lo similar, a temperatura ambiente puede proporcionar la correspondiente carboxamida de la Fórmula **IVe**.

Ciertos compuestos de la Fórmula **VII** de la presente invención, en los que R_3 es $-OR_4$ pueden prepararse como se ilustra en el Esquema F.

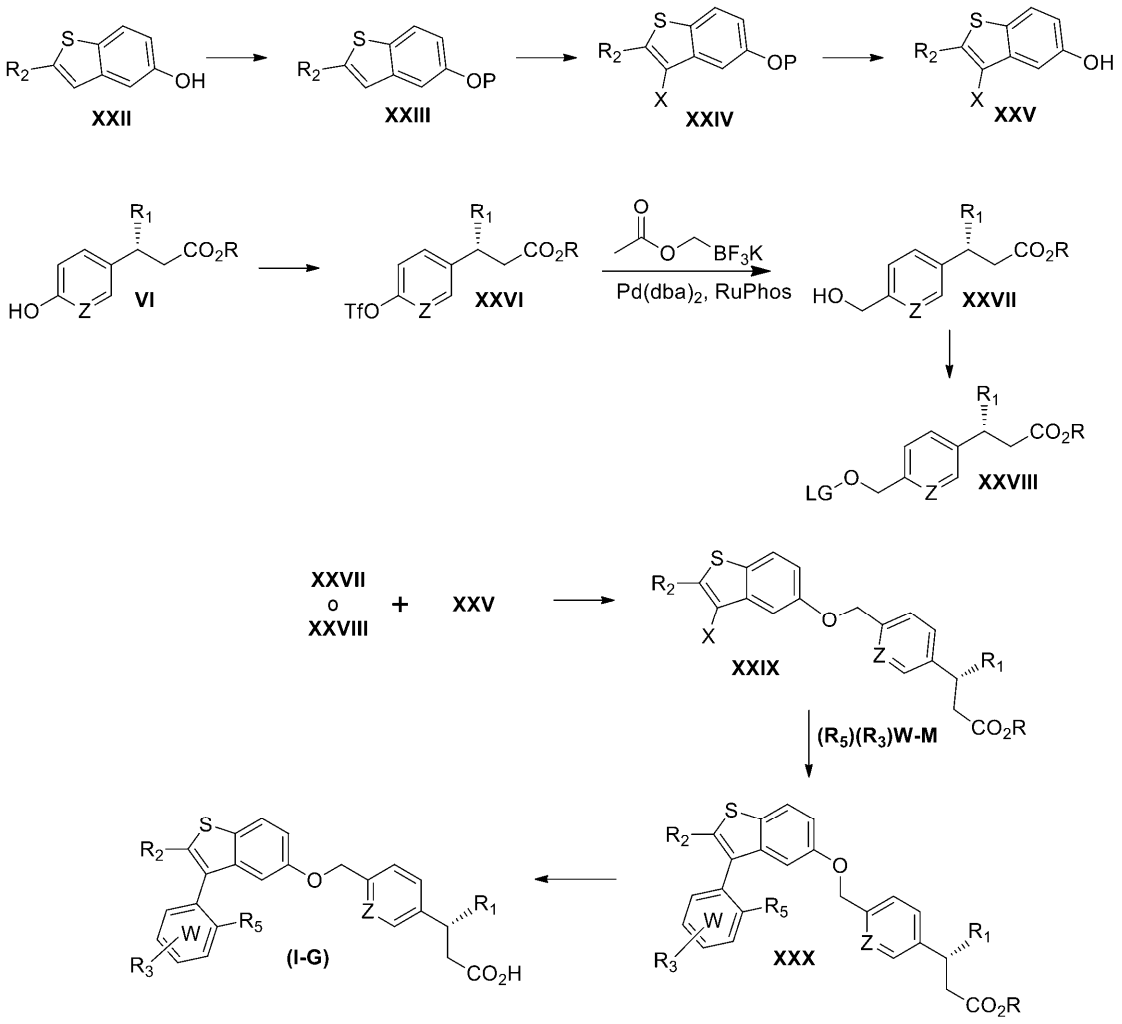
Esquema F



Un compuesto de la Fórmula **III** puede hacerse reaccionar directamente con un compuesto de la Fórmula **VI** bajo las condiciones de Mitsunobu, como se define en el Esquema A para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XX**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **III** puede convertirse a un compuesto de Fórmula **XIX**, en donde LG es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente, y se hace reaccionar con un fenol de la Fórmula **VI** en presencia de una base adecuada, como se describió previamente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XX**. La reacción de un compuesto de Fórmula **XX** con un compuesto de la fórmula **(R_5)(R_3)W-M**, mediante el uso de los métodos descritos en el Esquema A, proporciona un compuesto de la Fórmula **VII**. En los casos en donde R_3 es hidroxilo y W_f es fenilo, esta reacción proporciona un compuesto de la Fórmula **XXI**. Un compuesto de la Fórmula **XXI** puede hacerse reaccionar bajo las condiciones de Mitsunobu como se describió anteriormente, con un compuesto de la fórmula **R_4OH**, o puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **R_4-LG** en presencia de una base adecuada como se describió anteriormente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula **VIIa**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **XX** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **(R_4O)(R_5)W-M** para proporcionar directamente un compuesto de la Fórmula **VIIa**.

Ciertos compuestos de la Fórmula (**I**) de la presente invención, en donde A es -OCH_2–, pueden prepararse como se ilustra en el Esquema G.

Esquema G



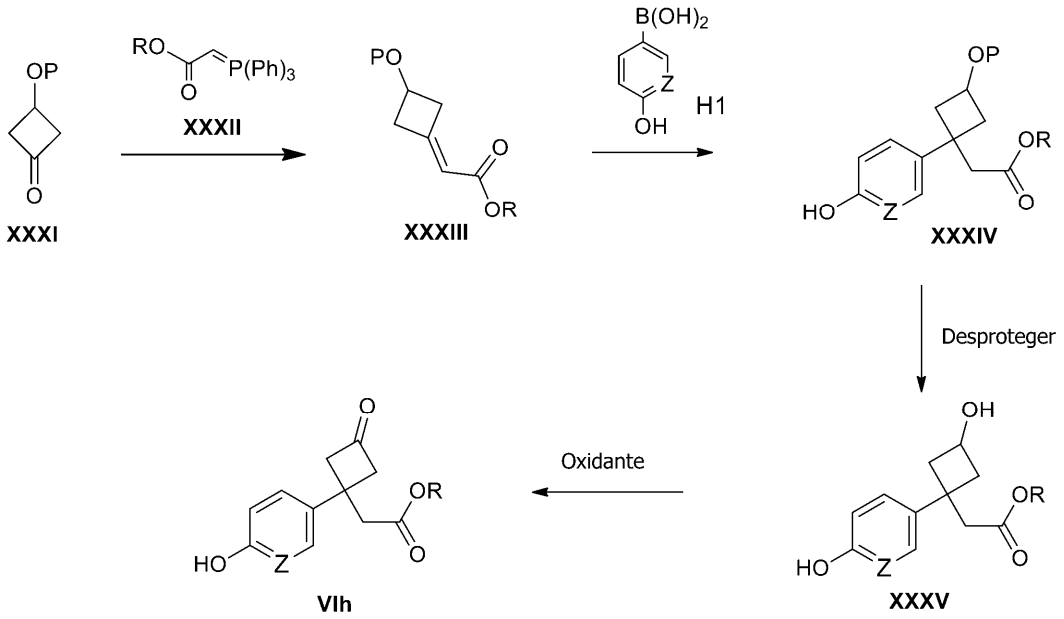
Un hidroxibenzotiofeno de la Fórmula **XXII** puede transformarse en un compuesto de la Fórmula **XXIII**, en donde el grupo fenólico lleva un grupo protector funcional adecuado (P). Los grupos protectores adecuados que incluyen éteres tales como THP, MOM, SEM, TBDMS y lo similar, éteres de sililo tales como TBDMS y lo similar, o ésteres tales como acetato, benzoato, pivaloato y lo similar pueden ser incorporados, los cuales son estables a las condiciones de halogenación. La

halogenación de un compuesto de la Fórmula **XXIII** proporciona un compuesto de la Fórmula **XXIV**, que puede desprotegerse bajo las condiciones adecuadas conocidas por los expertos en la materia para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XXV**. Un fenol de la Fórmula **VI** puede homologarse al correspondiente alcohol bencílico de la Fórmula **XXVII** a través de la intermediación de un triflato de la Fórmula **XXVI**. Por tanto, un triflato de la Fórmula **XXVI** puede someterse a hidroximetilación directa catalizada por paladio con acetoximetiltrifluoroborato de potasio siguiendo las condiciones descritas por Murai *(Murai, N. et al., Org. Lett*., **2012**, *14*, 1278-1281) para proporcionar el alcohol bencílico de la Fórmula **XXVII**. Un compuesto de la Fórmula **XXVII** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula **XXV** directamente bajo las condiciones de Mitsunobu, como se define en el Esquema A para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XXIX**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **XXVII** puede convertirse a un compuesto de la Fórmula **XXVIII**, en donde LG es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente, y reacciona con un fenol de la Fórmula **XXV** en presencia de una base adecuada como se describió anteriormente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XXIX**. Un compuesto de la Fórmula **XXIX** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **(R_5)(R_3)W-M** como se define en el Esquema A, en donde M es, preferentemente, un ácido borónico o éster borónico, bajo condiciones adecuadas de acoplamiento como se describió anteriormente, para proporcionar el producto de acoplamiento

correspondiente de la Fórmula **XXX**. La subsecuente hidrólisis del éster, como se describe en el Esquema A proporciona un compuesto de la Fórmula (**I-G**).

Los compuestos de la Fórmula **VI**, en donde R_1 tomado junto con R_6 es 3-oxociclobutanilo, puede prepararse como se ilustra en el Esquema H.

Esquema H

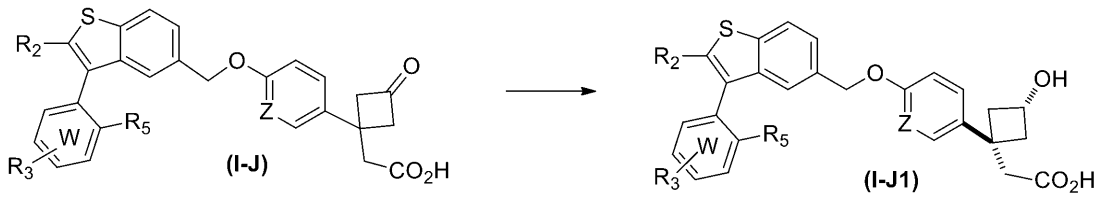


La olefinación de un 3-(hidroxilo-protegido)-ciclobutanona de la Fórmula **XXXI**, en donde P es un grupo protector adecuado como se describió anteriormente, con un acetato fosforanilideno de la Fórmula **XXXII** proporciona un carboxilidenil ciclobutano de Fórmula **XXXIII** que, a su vez, puede someterse a una reacción catalizada por metal, de adición conjugada con un ácido borónico de la Fórmula

H1 para proporcionar un 3,3-ciclobutano disustituido de la Fórmula **XXXIV**. Los sistemas catalizadores metálicos adecuados incluyen cloro (1,5-ciclooctadieno)rodio(I) dímero, $(Pd_2(dba)_3)\cdot CHCl_3/PPh_3$, $RhCl_3$/BINAP, acetilacetonatobis(etileno)rodio(I)/BINAP, $Pd(OAc)_2$/2,2'-bipiridina y lo similar, en solventes tales como THF, dioxano, tolueno, agua, y lo similar a una temperatura de entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 100 °C. La subsiguiente desprotección bajo las condiciones adecuadas conocidas por aquellos expertos en la materia, proporciona un hidroxiciclobutano de Fórmula **XXXV**, el cual puede oxidarse hasta proporcionar una ciclobutanona de Fórmula **VIh**. Los agentes oxidantes adecuados para llevar a cabo esta transformación incluyen, pero no se limitan a, complejo SO_3-piridina, PDC, PCC, MnO_2, DMSO/NCS, DMSO/Ac_2O, DMSO/DCI y lo similar, en un solvente tal como DCM, DCE, DMSO, y lo similar, a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 80 °C.

Ciertos compuestos de la Fórmula **(I)-J1**, en donde R_1 y R_6 se toman juntos para formar 3-hidroxiciclobutan-1-ilo, pueden prepararse como se ilustra en el Esquema J.

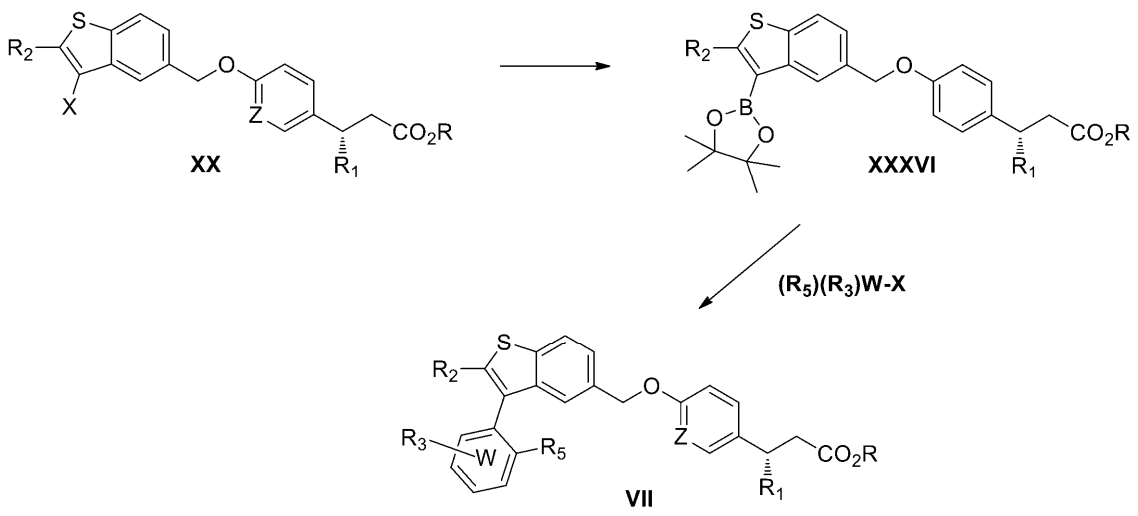
Esquema J



El tratamiento de un compuesto de la Fórmula (**I-J**) con un agente reductor adecuado puede reducir selectivamente la cetona a la vez que en presencia de grupos funcionales de ácido carboxílico proporciona un compuesto de la Fórmula **(I-J1**). Particularmente, se conoce que un agente reductor voluminoso puede efectuar una reducción estereoselectiva de un grupo funcional cetona para proporcionar el correspondiente alcohol cuya configuración estereoquímica relativa se ilustra en un compuesto de la Fórmula (**I-J1**). Preferiblemente, los agentes reductores adecuados incluyen derivados de borohidruro tales como tri-*sec*-butilborohidruro de litio, tri-*sec*-butilborohidruro de potasio, y lo similar; disiamilborano, 9-BBN, diisopinocanfeilborano, y lo similar; en un solvente tal como THF, éter, tolueno y lo similar; a una temperatura entre aproximadamente -70 °C y 50 °C.

En ciertos casos, un compuesto de la Fórmula **VII** de la presente invención puede prepararse, ventajosamente, mediante una estrategia alternativa de acoplamiento cruzado, como se ilustra en el Esquema K.

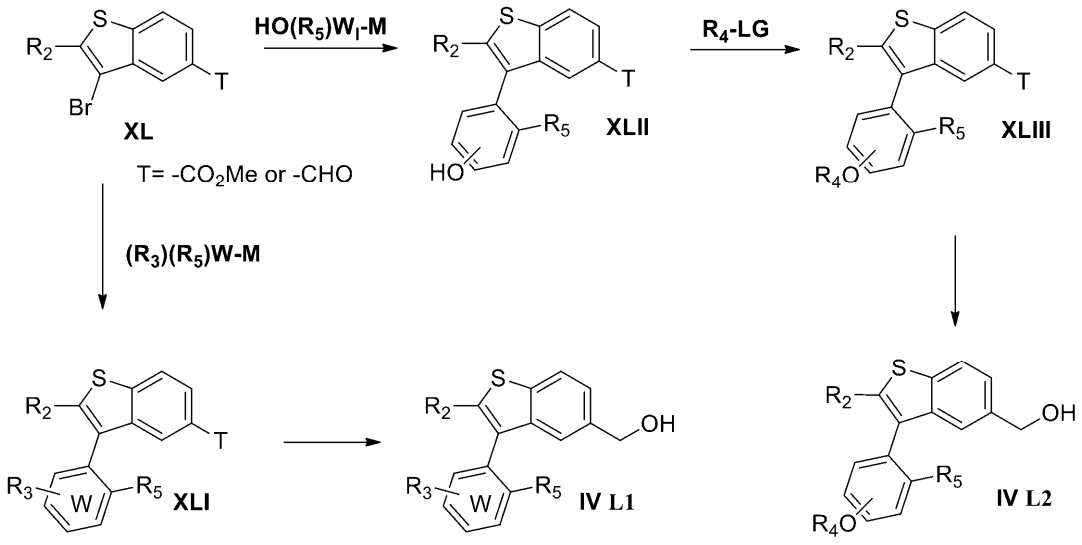
Esquema K



Bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki, como se describió anteriormente para el Esquema D, un compuesto de la Fórmula **XX** puede convertirse a su correspondiente éster borato de Fórmula **XXXVI**, que, a su vez, puede acoplarse a un haluro aromático de la Fórmula **(R_5)(R_3)W-X**, en donde (R_5) es Me y CF_3, y (R_3)W-X son como se definen en el Esquema A, para proporcionar directamente un compuesto de la Fórmula **VII**.

Ciertos compuestos de la Fórmula **IV** de la presente invención, en la que R_3 es -OR_4, pueden prepararse como se ilustra en el Esquema L.

Esquema L



Un compuesto de Fórmula **XL** puede acoplarse con un compuesto de la fórmula **$(R_3)(R_5)W$-M** como se definió anteriormente en la presente descripción para proporcionar un compuesto de la Fórmula **XLI**. La reducción del grupo T (éster o aldehído) de un compuesto de la Fórmula **XLI** mediante el uso de métodos convencionales conocidos por un experto en la materia, proporciona el correspondiente alcohol metílico de la Fórmula **IV-LI**. Alternativamente, un compuesto de Fórmula **XL** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **$HO(R_5)W_1$-M**, en donde W_1 es fenilo, para proporcionar un compuesto de Fórmula **XLII**. La reacción subsiguiente con un reactivo de Fórmula **R_4-LG** como se describió anteriormente en la presente descripción puede proporcionar un compuesto de la Fórmula **XLIII**. La reducción del grupo T (éster o aldehído) de un compuesto de la

Fórmula **XLIII** con el uso de métodos convencionales conocidos por un experto en la materia, proporciona el correspondiente alcohol metílico de la Fórmula **IV-L2**.

Ejemplos específicos

Procedimiento general A: Una mezcla de un arilbromuro o arilioduro (1 mmol), un ácido arilborónico, arildioxaborolano o bis (pinacolato)diboro (1,5 mmol), un catalizador de paladio (0,1 mmol) y K_2CO_3 (2-3 mmol) se colocó en un recipiente de reacción, el cual después se purgó completamente con argón. Se añadieron dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 - 95 °C durante 1 a 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en EtOAc/H_2O (1:1, 10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptanos) proporcionó el producto biarilo deseado.

Procedimiento general B: A una mezcla del alcohol (0,2 mmol) y el fenol (0,3 mmol) en THF anhidro (1 ml) se adicionó una mezcla de fosfina (Ph_3P, Bu_3P o *t*-Bu_3P; 0,3 mmol) y el azidodicarboxilato (DEAD, DIAD, DBAD o ADDP; 0,3 mmol), y la solución resultante se agitó en una atmósfera de Argón durante 1-16 horas. Después, la mezcla se procesó ya sea por separación mediante un proceso extractivo (p. ej., inactivación con solución acuosa saturada de NH_4Cl y extracción con EtOAc) o se concentró directamente bajo presión reducida y el

residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptanos) o EtOAc/éter de petróleo para producir el éter fenólico deseado.

Procedimiento general C: A una solución del éster (0,16 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió la base de hidróxido (LiOH 1 N (acuosa) o NaOH 1 N (acuosa)) (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas, o hasta que se completó la hidrólisis. Después, la reacción se acidificó a pH 3-4 ya sea con HCl 1-2 N o ácido cítrico 2 M y se vertió en una mezcla 1:1 de EtOAc/H_2O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y el producto se precipitó con heptanos para proporcionar el ácido carboxílico puro.

Procedimiento general D: A una solución de alcohol bencílico (0,22 mmol) en DCM (5 ml) enfriada con hielo, se añadió cloruro de tionilo (0,45 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a 0–5 °C durante 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (~10 ml) seguido por DCM (50 ml). Después de la partición de las dos fases, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el correspondiente cloruro bencílico el cual se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general E: Una mezcla del cloruro bencílico (0,11 mmol), fenol (0,14 mmol) y Cs_2CO_3 (0,17 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añadió EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el correspondiente éter fenil bencílico crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptanos).

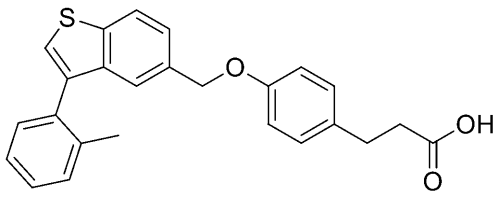
Procedimiento general F: A una solución enfriada en hielo de benzotiofenilo aldehído (1,02 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (0,5 ml), se adicionó $NaBH_4$ (2,09 mmol) en forma de porciones. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (0-20 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó el correspondiente alcohol bencílico.

Procedimiento general G: A una solución del ácido 2-(3-oxo-1-arilciclobutil) acético (0,57 mmol) en THF (5 ml) se añadió tri-*sec*-butilborohidruro de litio (1 M en THF 1,14 ml, 1,14 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 20 - 30 minutos. Se añadió 1 N HCl para ajustar a 5-6 el pH de la solución de reacción, y la mezcla se extrajo después con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (60 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el ácido *anti* 2-((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-1-(aril)ciclobutil)acético.

Ejemplo 1

Ácido 3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]propanoico, Compuesto **1**



(A) A una solución enfriada con hielo de 5-hidroximetilbenzotiofeno (1,45 g; 8,83 mmol) en THF (15 ml) se añadió NBS (1,73 g; 9,71 mmol) bajo una atmósfera de argón. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 3 horas. Después, la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se eluyó con 0-20 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (968 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,78 - 7,88 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H).

(B) 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno y ácido 2-metlfenilborónico según el Procedimiento

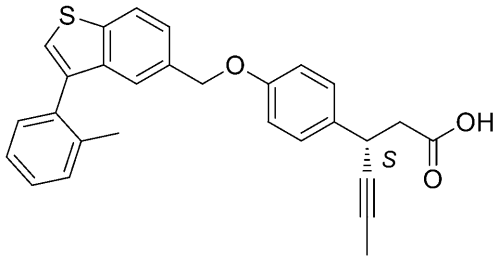
general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{14}OS$: 254,35, encontrado 277,1 $[M+Na]^+$.

(C) metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-propanoato se preparó a partir de 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil) metilo benzo[b]-tiofeno y el 3-(4-hidroxifenil) propanoato según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. LC/MS: masa calculada para $C_{26}H_{24}O_3S$: 416,54, encontrado 439,0 $[M+Na]^+$.

(D) El ácido 3-[4-[[3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]propanoico (Compuesto **1**) se preparó a partir de metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi) fenil)-propanoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCL para la reacción de acidificación. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,58 Hz, 2H), 2,57 - 2,69 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{25}H_{22}O_3S$: 402,51, encontrado 425,1 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 2

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **2**



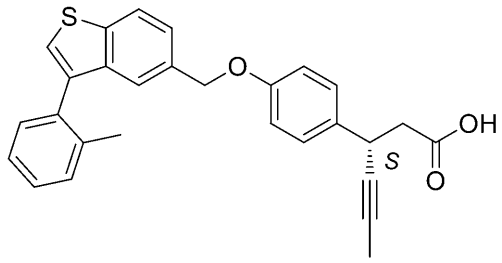
(A) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-hex-4-inoato se preparó a partir de 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno (del Ejemplo 1) y el (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (se preparó como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_3S$: 454,59, encontrado 455,1 $[M]^+$, 477,0 $[M+Na]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **2**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 7H), 6,89 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,97 - 4,10 (m, 1H), 2,78(dd, *J* = 8,59, 15,66 Hz, 1H), 2,69(dd, *J* = 6,57, 15,66 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,02 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_3S$: 440,56, encontrado 463,1 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 2a

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico,

Compuesto **2**



(A) A una solución enfriada a (-10 °C a 5 °C) de diisopropilamina (422 g, 4,17 mol) en THF anhidro (4,0 L) se adicionó *n*-butillitio (1517 ml de 2,5 M en hexano, 3,79 mol) en forma de gotas durante un período de 1,5 horas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Al completar la adición, la solución de reacción se agitó de -10 °C a 0 °C por otros 30 minutos, y después se enfrió a -78 °C. Una solución de 5-bromobenzo[b]tiofeno (670 g, 3,16 mol) y TMSCl (512 g, 4,74 mol) en THF (3,4 l) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C. Después de completar la reacción, según se evaluó por análisis de HPLC, la solución acuosa de NH_4Cl (5 % en peso, 2 l) se añadió en forma de gotas en la mezcla de reacción y, al mismo tiempo, en una atmósfera de nitrógeno se mantuvo una temperatura entre -78 °C y -65 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se eliminó la fase acuosa. Se añadió Agua (2 l) a la fase orgánica y después de agitar a temperatura ambiente

durante 15 minutos, se eliminó la fase acuosa. Las fases acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con EtOAc (2 l), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de NaCl (2 l), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-bromobenzo[b]tiofen-2-il) trimetilsilano (867 g, pureza: 90,0 LCAP) como un líquido color amarillo claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 0,37 (s, 9H); LC/MS ($APCI^+$) m/z 283,9 $[M]^+$.

(B) A una solución enfriada a (-78 °C) de (5-bromobenzo[b]tiofen-2-il) trimetilsilano (884 g, 3,10 mol) en THF anhidro (4,4 l) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se añadió *n*-butillitio (1489 ml de 2,5 M en hexanos, 3,72 mol) en forma de gotas durante un periodo de 50 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, una solución de DMF (271 g, 3,72 mol) en THF (1326 ml) se introdujo en forma de gotas durante un período de 1 hora, y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C y se monitoreó por HPLC. Después de completar la reacción (20 minutos), se añadió MeOH (150 ml) en forma de gotas, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78 °C. Después se adicionó una solución acuosa de NH_4Cl (5 % en peso, 2 l) en forma de gotas en la mezcla de reacción, después de lo cual la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se eliminó la fase acuosa. Se añadió Agua (2 l) a la fase orgánica y después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se eliminó la fase acuosa. Las fases acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con

EtOAc (2 l), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de NaCl (2 l), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(trimetilsilil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (762 g) crudo, como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,10 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 0,40±0,38 (m, 9H); LC/MS (ES^+) m/z 235,1 $[M+H]^+$.

(C) Una mezcla de 2 (trimetilsilil) benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (956 g, 2,9 mol) y TFA (4,5 l) se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. Después se añadió ácido acético (4,5 l), y una vez que la temperatura alcanzó 50 °C nuevamente, una solución de Br_2(718,5 g, 4,50 mol) en ácido acético (4,5 l) se añadió en forma de gotas durante un período de 2 horas. La reacción se agitó a 50 °C durante otras 2 horas, y después se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua helada (65 l, 5-10 °C), se agitó durante 2 horas, y después se filtró. El precipitado se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de $NaHCO_3$ (5 % en peso) y agua, y después se secó al aire para proporcionar 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (793 g, 83 % en peso de pureza, por ^{1}H NMR) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99±7,93 (m, 2H), 7,57 (s, 1H); LC/MS (ES^+) m/z 240,9 $[M+H]^+$,242,9 $[M+H+2]^+$.

(D) Una mezcla de 3-bromo-1-benzotiofeno-5-carbaldehído (1153 g, 83 % en peso de pureza por ^{1}H NMR, 3.988 mol), ácido (2-metilfenil) borónico (adquirido de Hebei Meixing Chemical Co., Ltd., 1627 g, 40 % en peso de pureza por ^{1}H NMR, 4.786 mol), DME (9,2 l), H_2O (2,3 l), Na_2CO_3 (1070 g, 10,09 mol) y $Pd(PPh)_3Cl_2$ (140 g, 0,20 mmol), se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, se agitó durante 3 horas a 80 °C, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de la separación de las fases y de la eliminación de la fase acuosa, la fase orgánica se diluyó con MTBE (5,5 l), se lavó sucesivamente con agua (2 x 5,5 l) y solución saturada acuosa de NaCl (5,5 l), después, se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se disolvió en MeCN (5l) y se cuantificó mediante ^{1}H NMR (15,0 % en peso pureza).

La solución anterior del crudo 3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (5334 g, 15,0 % en peso, por ^{1}H NMR ensayo, 1,0 eq.) se diluyó, además, con acetonitrilo (12 l) y la solución resultante se calentó a 50 °C con agitación. Una solución saturada acuosa de $NaHSO_3$ (825 g de $NaHSO_3$ en 2007 g de H_2O) se añadió en forma de gotas durante un periodo de 1,5 horas, se mantuvo la temperatura de reacción de 50 °C, y la solución se agitó durante 2 horas, después se enfrió de 5 a 10 °C. Después de 1 hora, la mezcla fría se filtró y el precipitado se hizo una suspensión con MeCN (8 l) y se filtró. El precipitado se agitó en agua (10,6 l) durante 10 minutos a temperatura ambiente; Se añadió Na_2CO_3 (933 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió DCM (10,6 l) y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. Después de la

separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 4 l) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 4 l) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído como un aceite oscuro (850 g, 91 % en peso de pureza por ^{1}H NMR). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93±7,88 (m, 3H), 7,44±7,31 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LC/MS (ES$^+$) m/z 253,1 $[M+H]^+$.

(E) A una solución enfriada (0-5 °C) de 3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (800 g, pureza 91 % en peso, 2,89 mol), tolueno (4 l) y metanol (400 ml), que se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, se adicionó $NaBH_4$ (54,6 g, 1,445mol, 0,50 eq.) en porciones. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición en forma de gotas de acetona (110 ml) durante 20 minutos, se mantuvo una temperatura de reacción menor que 20 °C. Después se añadió solución acuosa de 1 N HCl (1,5 l) y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con tolueno (1 x 4l). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (5 % en peso, 4 l) y se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en EtOH (8 l); Se adicionó Ecosorb C-941 (20 % en peso) y la suspensión resultante se llevó a reflujo durante 30 minutos, y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de ~0,5 l; después se añadió heptano (4 l) y la solución resultante se agitó a 55 - 60 °C durante 1,5 hora. La solución se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente, después se

enfrió lentamente a 0 – 5 °C. la suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional, y después se filtró. La torta de filtro se recolectó y se secó a 25–30 °C para proporcionar 580 g de (3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol como un sólido blanco (pureza: 99,3 LCAP, rendimiento de 79 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,41–7,28 (m, 7H), 4,74 (s, 2H), 2,17 (s, 3H); LC/MS (ES^+) m/z 237,1 $[M\text{-}OH]^+$.

(F) A una solución enfriada (0 – 5 °C) de $SOCl_2$(175,8 g, 1,46 mol, 2,50 eq.) y diclorometano (1,2 l) bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, se añadió una solución de (3-(2-metilfenil) benzo[b]tiofen-5-il) metanol (150 g, 99,3 % pureza, 0,586 mol) y TEA (23,66 g, 0,234 mol, 0,40 eq) en diclorometano (300 ml) en forma de gotas, durante un período de 45 minutos, y la solución enfriada resultante se agitó durante 1 hora. Después la reacción se inactivó por la adición de agua helada (1,5 l). Después de la separación de las fases, la capa orgánica se lavó con solución aq saturada de NaCl (1,5 l) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(clorometil)-3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno crudo como un aceite de color rojo (160 g, 97,9 % en peso de pureza por ^{1}H NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,89 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,35–7,27 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 2,16 (s, 3H); LC/MS (ES^+) m/z 237,1 $[M\text{-}Cl]^+$.

(G) Una mezcla de 5- (clorometil)-3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno (435 g, 97,9 % de pureza, 1,56 mol), (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,

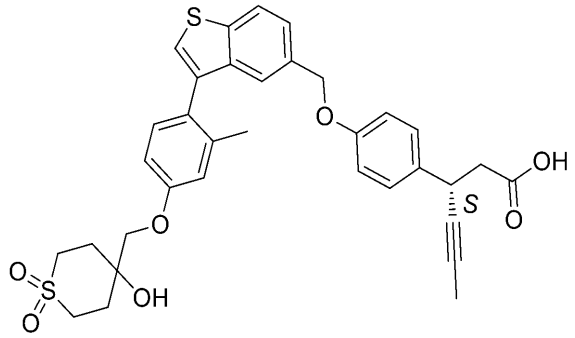
Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) (380,4 g, 1,61 mol, 1,05 eq.) y Cs_2CO_3 (1185 g, 3,56 mol, 2,28. eq) en MeCN (22 l) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con MeCN (2 l). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (2 – 50 % EtOAc/n-heptano) para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (700 g, 94 % en peso de pureza por ^{1}H NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 7H), 6,88 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,16-4,01 (m, 3H), 2,76±2,58 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ES^+) *m*/*z* 469,1 $[M+H]^+$.

(H) Una mezcla de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (630 g, 94 % de pureza, 1,25 mol), THF (9,0 l), agua purificada (1,2 l), MeOH (0,6 l) y LiOH anhidro (150 g, 6,25 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se recogió en agua purificada (9,5 l) y se acidificó a pH 2–3 con HCl 6 N (1,1 l). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 × 5 l) y los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se recogió en HOAc (1 l), y la mezcla se concentró bajo presión reducida a 40 – 45 °C. Esta etapa se repitió con 400 ml de HOAc. Después, el residuo se recogió en HOAc (2,6 l) y la mezcla se calentó a 60 – 65 °C durante 3 horas, después de lo cual se añadió agua purificada (0,8 l) en forma

de gotas, durante un período de 3 horas. La suspensión resultante se agitó a 60 - 65 °C durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 14 horas. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó sucesivamente con una solución de 50 % (v/v) AcOH/H_2O (2 × 1,0 L), y agua purificada (2 × 0,6 l). La torta del filtro se secó bajo vacío a 50 - 55 °C durante 12 horas para proporcionar 550 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en EtOAc (3,0 l) y después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se filtró y se concentró bajo presión reducida. Después, el residuo se trató con n-heptano (9,0 l) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se filtró. La torta del filtro se secó bajo vacío a 50–55 °C para proporcionar ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (515 g, pureza 99,3 % por HPLC, 97,3 % ee) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 6,2, 1,1 Hz, 1H), 7,40-7,22(m, 7H), 6,90 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,16(s, 2H), 3,92 (td, J = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 11,7, 6 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,76 (d, J = 1,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 172,3, 157,5, 139,3, 139,0, 137,0, 136,8, 135,2, 134,1, 133,9, 130,8, 130,6, 128,7, 128,5, 126,4, 126,0, 124,8, 123,6, 122,2, 115,3, 81,1, 78,6, 69,7, 43,3, 33,1, 20,3, 3,7; LC/MS (ES^+) m/z 441,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-Hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **3**



(A) 5-Hidroximetil-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1, Etapa A) y ácido 4-hidroxi-2-metilfenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{14}O_2S$: 270,35, encontrado 293,0 $[M+Na]^+$.

(B) Una mezcla de 5-hidroximetil-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno (162 mg; 0,6 mmol), 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano 6,6-dióxido (107 mg; 0,66 mmol) y K_2CO_3 (138 mg; 1 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó entre EtOAc y solución acuosa de NH_4Cl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se extrajo con 5-80 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 4-hidroxi-4-((4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofeno-3-il)-

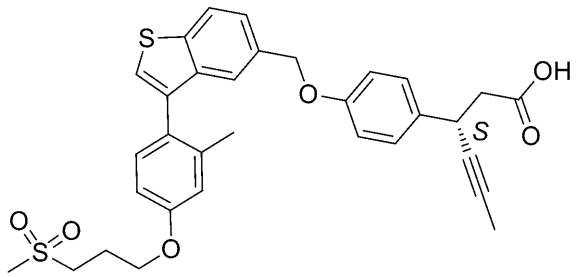
3-metilfenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (245 mg, 94 %). LC/MS: masa calculada para $C_{22}H_{24}O_5S_2$: 432,56, encontrado 455,0 $[M+Na]^+$.

(C) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-hidroxi-4-((4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_7S_2$: 632,8, encontrado 633,2 $[M]^+$, 655,2 $[M+Na]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-Hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **3**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,98 - 4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 - 3,59 (m, 2H), 2,92 - 3,02 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 15,7, 8,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 2,53 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_7S_2$: 618,8, encontrado 619,0 $[M]^+$.

Ejemplo 4

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[2-Metil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **4**



(A) A una solución de 3-metiltiopropanol (1,6 g; 15,07 mmol) y cloruro de tosilo (3,16 g; 16,57 mmol) en DCM (10 ml), se añadió piridina (1,46 ml; 18,08 mmol) en forma de gotas, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se extrajo con 0-50 % EtOAc en hexanos para proporcionar 3-(metiltio)propil 4-metilbencenosulfonato (3,6 g; 92 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{11}H_{16}O_3S_2$: 260,38, encontrado 283,1 $[M+Na]^+$.

(B) A una solución enfriada con hielo de 3-(metiltio) propil 4-metilbencenosulfonato de (3,6 g; 13,8 mmol) en MeOH (70 ml) se añadió una suspensión de compuesto monopersulfato (17 g; 27,4 mmol) en agua (70 ml) en forma de porciones. Al completar la adición, la mezcla se dejó calentar a

temperatura ambiente, y se continuó con la agitación durante 20 horas. La reacción se concentró parcialmente para eliminar el MeOH y la mezcla se diluyó, además, con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se eluyó con 0-67 % EtOAc en hexanos para proporcionar 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbenceno-sulfonato (3,72 g, 92 %) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada para $C_{11}H_{16}O_5S_2$: 292,38, encontrado 315,1 $[M+Na]^+$.

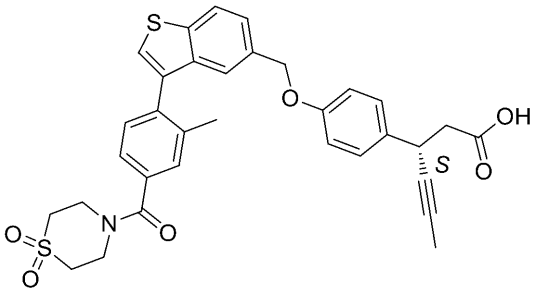
(C) Una mezcla de 5-hidroximetil-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno (del Ejemplo 3) (108 mg; 0,4 mmol), 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbencenosulfonato de (292 mg; 1,0 mmol) y K_2CO_3 (82 mg; 0,6 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se particionó entre EtOAc y solución acuosa NH_4Cl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se extrajo con 5-60 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 5-hidroximetil-3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi) fenil)benzo[b]tiofeno (87 mg, 56 %). LC/MS: masa calculada para $C_{20}H_{20}O_4S_2$: 390,52, encontrado 413,1 $[M+Na]^+$.

(D) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo-[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-hidroximetil-3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofeno y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_6S_2$: 590,76, encontrado 591,0 $[M]^+$, 613,0 $[M+Na]^+$.

(E) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[2-Metil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **4**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,95 (m, 3H), 6,80 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,98 - 4,09 (m, 1H), 3,25 - 3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (dd, *J* = 15,7, 8,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{32}O_6S_2$: 576,73, encontrado 577,0 $[M]^+$.

Ejemplo 5

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **5**



(A) Metil 4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzoato se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) y metil 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{16}O_3S$: 312,39, encontrado 335,0 $[M+Na]^+$.

(B) El ácido 4-(5-(Hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzoico se preparó a partir de metil 4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzoato según el Procedimiento general C. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{14}O_3S$: 298,36, encontrado 321,0 $[M+Na]^+$.

(C) A una solución de ácido 4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3 metilbenzoico (179 mg; 0,6 mmol), tiomorfolina 1, 1 dióxido (162 mg; 1,2 mmol) y HATU (456 mg; 1,2 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (0,41 ml; 2,4 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con solución acuosa de NH_4Cl y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se

purificó parcialmente por cromatografía de gel de sílice y se eluyó con 30-70 % de EtOAc en heptanos para proporcionar (1,1-dioxidotiomorfolino)(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)metanona (245 mg, 69 %; ~75 % de pureza), el cual se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{21}NO_4S_2$: 415,53, encontrado 416,1 $[M+Na]^+$.

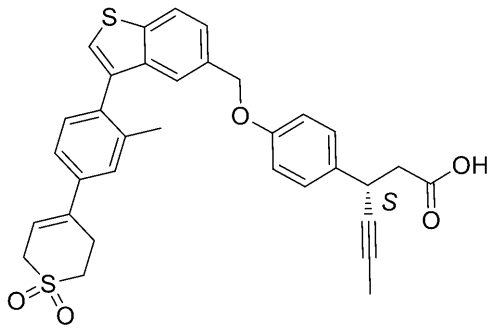
(D) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (1,1-dioxidotiomorfolino)(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]-tiofen-3-il)-3-metilfenil)metanona y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{33}NO_6S_2$: 615,77, encontrado 616,2 $[M]^+$, 638,2 $[M+Na]^+$.

(E) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metilfenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **5**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotiomorfolino-4-carbonil)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,92 - 4,40 (m, 5H), 3,13 (br. s., 4H), 2,83 (dd, *J* = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J*

= 15,7, 8,1 Hz, 1H), 1,82 (d, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{31}NO_6S_2$: 601,74, encontrado 602,1 $[M]^+$, 625,0 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 6

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto 6



(A) 4-(4-Bromo-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran se preparó a partir de 2-bromo-5-iodotolueno y 2-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{13}BrS$: 269,21, encontrado 269,0 $[M]^+$.

(B) A una solución enfriada con hielo de 4-(4-bromo-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopirano (1,12 g; 4,16 mmol) en DCM (15 ml) se añadió una solución de mCPBA (1.865 g; 8,32 mmol) en DCM (15 ml) en forma de gotas. Después de agitar a 0 °C

durante 0,5 hora, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de DCM (30 ml) y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (60 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice y se eluyó con 5-40 % EtOAc en DCM para proporcionar 4-(4-bromo-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopirano 1,1 dióxido (815 mg, 65 %). MS: masa calculada para $C_{12}H_{13}BrO_2S$: 301,20, encontrado 323,0 $[M+Na]^+$, 325,0 $[M+2+Na]^+$.

(C) 4-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-(4-bromo-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopirano 1,1 dióxido y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y KOAc en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{25}BO_4S$: 348,27, encontrado 349,2 $[M+H]^+$.

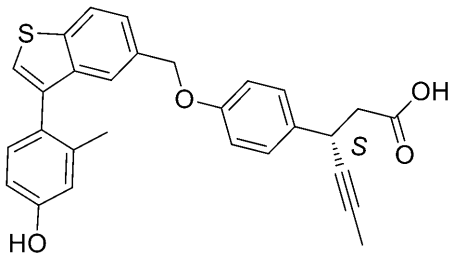
(D) 4-(4-(5-(Hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido y 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{20}O_3S_2$: 384,52, encontrado 407,0 $[M+Na]^+$.

(E) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. El producto se tomó directamente en la siguiente etapa.

(F) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **6**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 2 N HCl para la reacción de acidificación. La purificación del producto que se obtuvo se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó primero con 40-100 % de EtOAc en heptanos y, a continuación, con 2-4 % MeOH en EtOAc. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 6H), 7,21 - 7,36 (m, 6H [superpuesto con la señal de $CHCl_3$]), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,96 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,97 - 4,12 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,15 - 3,37 (m, 4H), 2,80 (dd, *J* = 15,7, 8,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{30}O_5S_2$: 570,73, encontrado 571,0 $[M]^+$, 593,1 $[M+Na]^+$, 610,0 $[M+K]^+$.

Ejemplo 7

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(4-Hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **7**



(A) A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3-metilfenol (43 g; 229,9 mmol) en THF (300 ml) se añadió NaH (13,8 g; 575 mmol) en forma de porciones. Después de agitar durante 0,5 hora, se añadió cloruro de metoximetilo (22,8 ml; 298,9 mmol) en forma de gotas a la mezcla de reacción enfriada, y después de calentar a temperatura ambiente, la solución resultante se agitó durante otras 2 horas. Después se añadió éter (300 ml) y la mezcla se lavó con NaOH 3 M (2 x 100 ml) 3 M, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo condiciones de presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,03 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

(B) 2-(4-(Metoximetoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno y

bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3, y DMSO como solvente en lugar de dioxano/agua. El producto que se aisló se usó directamente en la etapa siguiente sin caracterización adicional.

(C) (3-(4-(Metoximetoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-(4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,97-7,95 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,241 (s, 2H), 4,57-4,55 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

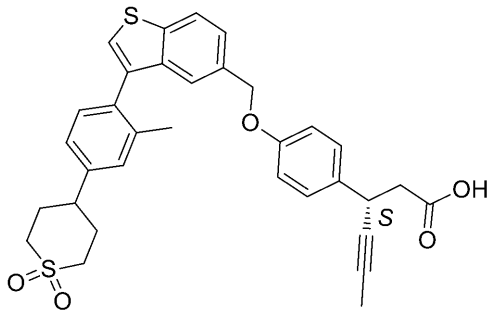
(D) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 3H), 5,25 (s, 4H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,77-1,76 (s, 3H).

(E) A una solución de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (1,9 g; 3,69 mmol) en MeOH (50 ml) se le adicionó HCl (0,05 ml) concentrado y la solución resultante se agitó a 62 °C durante 1 hora. Después la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para proporcionar metil (3*S*)-3-(4-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]fenil)hex-4-inoato como un sólido amarillo (1,4 g; 80 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,76-6,68 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 3H), 1,77-1,76 (m, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_4S$: 470,58, encontrado 469,1 $[M-H]^-$.

(F) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(4-Hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **7**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, THF/agua como solvente y 2 N HCl para la reacción de acidificación. Después de la extracción del producto crudo, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y se eluyó con 3 % de MeOH en DCM. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,61 - 2,87 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_4S$: 456,56, encontrado 457,2 $[M]^+$, 479,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 8

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **8**



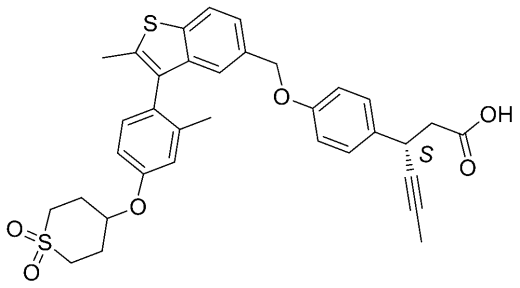
(A) Una mezcla de 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (del Ejemplo 6) (192 mg; 0,5 mmol) y 10 % Pd/C (80 mg) en EtOH (6 ml) se preparó bajo una atmósfera de N_2 inerte y se calentó a 45-50 °C. Se añadió una solución de formiato amónico (472 mg, 7,5 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de EtOAc/agua (2/20 ml), seguido por heptanos (30 ml), y el producto sólido resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua y heptanos para proporcionar el producto puro 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (136 mg, 70 %). LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{22}O_3S_2$: 386,54, encontrado 409,0 $[M+Na]^+$.

(B) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 1,1-dióxido de 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopirano y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_5S_2$: 486,77, encontrado 587,3 $[M]^+$; 609,2 $[M+Na]^+$.

(C) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)-2-metilfenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **8**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base y ácido cítrico 2 M para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 4H), 2,74 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,73 (m, 1H), 2,40 - 2,57 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S_2$: 572,75, encontrado 595,3 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 9

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)oxi-2-metil-fenil]-2-metil-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **9**



(A) Metil 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxilato se preparó a partir de metil 3-bromo-2-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxilato y ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio. MS: masa calculada para $C_{18}H_{16}O_3S$: 312,39, encontrado 313,2 $[M+H]^+$, 335,1 $[M+Na]^+$.

(B) Metil 3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxilato se preparó a partir de metil 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxilato y 4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD. MS: masa calculada para $C_{23}H_{24}O_5S_2$: 444,57, encontrado 445,0 $[M]^+$, 467,1 $[M+Na]^+$.

(C) A una solución enfriada con hielo de metil 3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxilato (290 mg; 0,65 mmol) en DCM anhidro (3 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió DIBAL-H (1 M en DCM, 2 ml; 2 mmol). Después de agitar durante 0,5 hora, la mezcla se vertió en una mezcla agitada vigorosamente de tartrato de sodio y potasio (1 M en agua, 8 ml) y DCM (5 ml) y se continuó con la agitación durante 1 hora. Las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-(5-(hidroximetil)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (265 mg, 98 %). LC/MS: masa calculada para $C_{22}H_{24}O_4S_2$: 416,56, encontrado 399,1 $[M-OH]^+$, 439,0 $[M+Na]^+$.

(D) 4-(4-(5-(clorometil)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)-tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-(4-(5-(hidroximetil)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido según el Procedimiento general D. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,61 (s, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,50 - 2,60 (m, 2H), 2,36 - 2,48 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

(E) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir

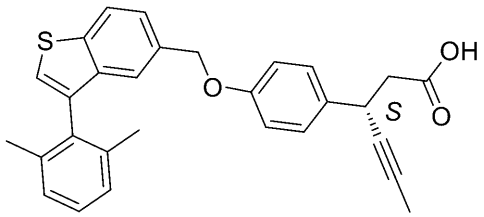
de 4-(4-(5-(clorometil)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)-tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general E. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,93 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,71 (br. s., 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 2,93 - 3,03 (m, 2H), 2,70 - 2,79 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,49 - 2,59 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H).

(F) El ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)oxi-2-metil-fenil]-2-metil-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **9**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)-2-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base y ácido cítrico 2 M para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δδ7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,93 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,71 (br. s., 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 3,42 - 3,55 (m, 2H), 2,93 - 3,04 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,53 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_6S_2$: 602,77, encontrado 603,1 $[M]^+$, 625,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 10

Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico,

Compuesto **10**



(A) 5-Hidroximetil-3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) y ácido 2,6-dimetilfenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{16}OS$: 268,37, encontrado 251,0 $[M-17]^+$.

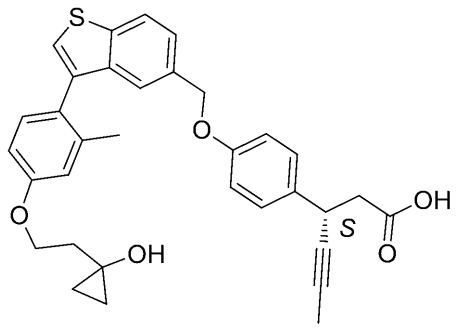
(B) 5-Clorometil-3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de 5-hidroximetil-3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]tiofeno según el Procedimiento general D.

(C) (3*S*)-Metil 3-(4-((3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-clorometil-3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]-tiofeno y (3*S*)-metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (preparado como se describe en la patente núm. WO 2005086661) según el Procedimiento general E, mediante el uso de DMF como solvente y con agitación durante toda la noche a 40 °C. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_3S$: 468,61, encontrado 469,0 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **10**) se preparó a partir de (3*S*)-metil 3-(4-((3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,36 (m, 6H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,85 - 4,03 (m, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H) LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_3S$: 454,58, encontrado 453,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 11

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **11**



(A) A una solución de bencil 3-hidroxipropanoato (3,35 g, 18,59 mmol), y dihidropirano (3,12 g, 37,09 mmol) en DCM (100 ml) se añadió PPTS (5,6 g, 22,28 mmol) en forma de porciones y la solución resultante se agitó durante la

noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y después de mezclar, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo, además, con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar bencil 3-(tetrahidro-2*H*- piran-2-iloxi) propanoato como un aceite incoloro (4,1 g, 83,0 % de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{20}O_4$: 264,32, encontrado: 265,1 $[M+H]^+$.

(B) A una solución de bencil 3-(oxan-2-iloxi)propanoato (4,1 g, 15,51 mmol) y THF (60 ml) se añadió $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (2,4 ml, 8,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después se añadió EtMgBr (13,3 ml, 3 M, 4 mmol) en forma de gotas y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener 1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi) etil]-ciclopropanol como un aceite incoloro (2,1 g, 65,0 % de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{10}H_{18}O_3$: 186,25, encontrado: 187,1 $[M+H]^+$.

(C) Una solución de 1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]ciclopropan-1-ol (800 mg, 4,30 mmol) y PPTS (110 mg, 0,44 mmol) en metanol (40 ml) se agitó toda la

noche a 40 °C. Después la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-50 % EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 1-(2-hidroxietil)ciclopropanol como un aceite incoloro (374 mg, 85,3 % de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_5H_{10}O_2$: 102,13, encontrado: 102,2 $[M]^+$.

(D) 3-Bromo-5-(clorometil)benzo[b]-tiofeno se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) según el Procedimiento general D.

(E) Una mezcla de 3-bromo-5-(clorometil)-1-benzotiofeno (200 mg, 0,76 mmol), (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (180 mg, 0,77 mmol) (disponible en Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) y K_2CO_3 (420 mg, 1,29 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó durante la noche a 50 °C. Después la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato como un aceite incoloro (300 mg, 86 % de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{23}H_{21}BrO_3S$: 457,38, encontrado: 459,0 $[M+H]^+$.

(F) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-

il)metoxi)fenil)hex-4-inoato y ácido 4-hidroxi-2-metilfenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_4S$: 484,61, encontrado: 485,2 $[M+H]^+$.

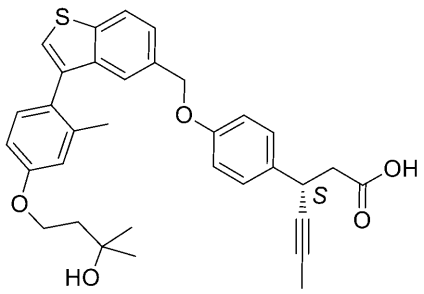
(G) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-(2-(1-hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-fenil)hex-4-inoato y 1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-ol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y ADDP. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S$: 568,72 encontrado: 569,2 $[M^+]$.

(H) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **11**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-(2-(1-hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por medio de HPLC preparativa en una columna C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 % TFA) (50 – 75 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,91 - 3,93 (m, 1H), 2,57 - 2,58 (m, 2H), 2,06

(s, 3H), 1,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,58 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,50 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S$: 540,67, encontrado: 539,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 12

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **12**



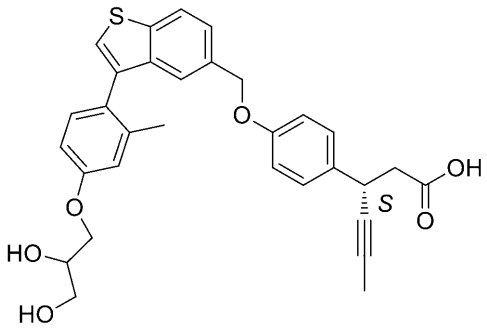
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-(4-((3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11F) y 3-metilbutano-1,3-diol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y ADDP. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{38}O_5S$: 570,74, encontrado: 571,2 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **12**) se preparó a partir de (3S)-etil 3-(4-((3-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base,

EtOH en lugar de MeOH y 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,96 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 6,81 - 6,95 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,19 - 4,22 (m, 2H), 3,39 - 4,01 (m, 1H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 2,01 - 2,08 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado: 543,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **13**



(A) 4-((4-Bromo-3-metilfenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y ADDP en tolueno (en lugar de THF) a 60 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 1H), 4,13 - 4,17 (m, 1H), 3,99 - 4,02 (m, 1H), 3,86 - 3,91 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

(B) 2-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 4-((4-bromo-3-metilfenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 y una temperatura de reacción de 85 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69 - 6,72 (m, 2H), 4,45 - 4,48 (m, 1H), 4,14 - 4,18 (m, 1H), 4,05 - 4,08 (m, 1H), 3,87 - 3,96 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

(C) A una solución de 5-bromo-1-benzotiofeno (12 g, 56,31 mmol) en THF anhidro (300 ml) bajo una atmósfera inerte se añadió el complejo cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (1,3 M en THF; 150 ml, 195 mmol) en forma de gotas, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente, durante la noche. Después se añadió DMF (30 ml) en forma de gotas y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (500 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (6,9 g, 68 %) como un

sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H).

(D) A una solución enfriada (15 °C) de benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (6,9 g, 52,54 mmol) en HOAc (80 ml) se añadió una solución de bromo (10,5 g, 65,7 mmol) en HOAc (20 ml) en forma de gotas. Después de agitar a 15 °C durante 2 horas, se añadió agua (500 ml), después de lo cual el producto sólido precipitó de la mezcla. El precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío para proporcionar 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (7,8 g, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).

(E) 3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,02 – 8,04 (m, 1H), 7,89 - 7,90 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,82 - 7,00 (m, 2H), 4,50 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 2H), 3,93 - 4,08 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,48 - 1,50 (m, 3H), 1,42 - 1,43 (m, 3H).

(F) (3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{22}H_{24}O_4S$: 384,49, encontrado: 367,1 $[M-OH]^+$.

(G) 4-((4-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano se preparó a partir de (3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D.

(H) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-((4-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{36}H_{38}O_6S$: 598,75, encontrado: 599,2 $[M+H]^+$.

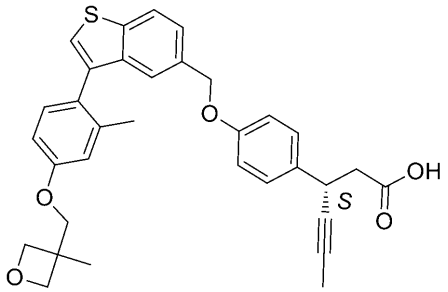
(I) A una solución (3S)-etil 3-(4-((3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (200 mg, 0,33 mmol) en THF (4 ml) se trató con 2 N HCl (4 ml) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Después se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por

cromatografía en gel de sílice (0-50 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (140 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_6S$: 558,68, encontrado: 559,2 $[M+H]^+$.

(J) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **13**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,98 - 5,02 (m, 1H), 4,06 - 4,07 (m, 1H), 4,03 - 4,07 (m, 1H), 3,82 - 3,93 (m, 3H), 3,46 - 3,47 (m, 2H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_6S$: 530,63, encontrado: 529,2$[M-H]^-$.

Ejemplo 14

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **14**



(A) 3-((4-Bromo-3-metilfenoxi)metil)-3-metiloxetano se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol y (3-metiloxetan-3-il)metanol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD a una temperatura de reacción de 50 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{15}BrO_2$: 271,15, encontrado: 271,0 $[M]^+$.

(B) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 3-(4-bromo-3-metilfenoximetil)-3-metiloxetano y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente en lugar de dioxano/agua. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{27}BO_4$: 318,22, encontrado: 319,2 $[M+H]^+$.

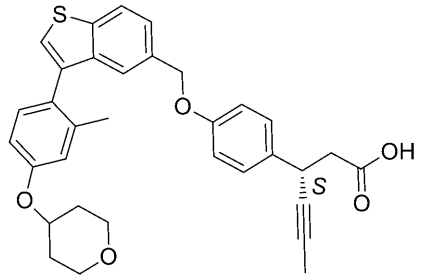
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano y (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el

catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S$: 568,72, encontrado: 569,2 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **14**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y 1 N HCl para la reacción de acidificación. Se logró la purificación del producto por medio de HPLC preparativa en una columna C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 % TFA) (65 – 95 %). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S$: 540,67, encontrado: 539,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 15

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto 15



(A) 4-(4-Bromo-3-metilfenoxi)-tetrahidro-2*H*-pirano se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol y oxan-4-ol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DBAD a una temperatura de reacción de 50 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 3,93 – 4,00 (m, 2H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 – 2,03 (m, 2H), 1,70 – 1,82 (m, 2H); LC/MS: Calculada para $C_{12}H_{15}BrO_2$: 271,2, encontrado: 271,0 $[M]^+$, 273,0 $[M+2]^+$.

(B) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)-tetrahidro-2*H*-pirano y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y una temperatura de reacción de 70 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{27}BO_4$: 318,2, encontrado: 319,2 $[M]^+$.

(C) 3-(2-Metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (del Ejemplo 13D) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1,3,2-

dioxaborolano según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{20}O_3S$: 352,45, encontrado: 353,1 $[M+H]^+$.

(D) (3-(2-Metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{22}O_3S$: 354,46, encontrado: 355,1 $[M+H]^+$.

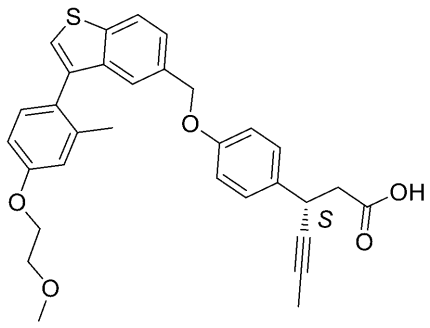
(E) 4-(4-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metiltenoxi)-tetrahidro-2*H*-pirano se preparó a partir de (3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D.

(F) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-(4-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metiltenoxi)-tetrahidro-2*H*-pirano y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E mediante el uso de DMF como solvente a una temperatura de reacción de 60 °C durante 1 hora. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S$: 568,72, encontrado: 569,2 $[M]^+$.

(G) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **15**) se preparó a partir de (3*S*)etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base y 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,35 (br. s, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 6,98 - 6,99 (m, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,60 - 4,66 (m, 1H), 3,84 - 3,95 (m, 3H), 3,47 - 3,55 (m, 2H), 2,56 - 2,59 (m, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,56 - 1,68 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S$: 540,67, encontrado: 541,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **16**



(A) Una mezcla de 4-bromo-3-metilfenol (5 g, 26,7 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (4,4 g, 31,7 mmol) y K_2CO_3 (15 g, 108,5 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

(B) 2-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{25}BO_4$: 292,18, encontrado: 293,2 $[M+H]^+$.

(C) 3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 2-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (del Ejemplo 13D) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,02 - 8,04 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 4,19 - 4,21 (m, 2H), 3,37 - 3,82 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

(D) (3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{19}H_{20}O_3S$: 328,43, encontrado: 311,0 $[M-OH]^+$.

(E) 5-(clorometil)-3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de (3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D. LC/MS: masa calculada para $C_{19}H_{19}ClO_2S$: 346,87, encontrado: 347,1 $[M]^+$.

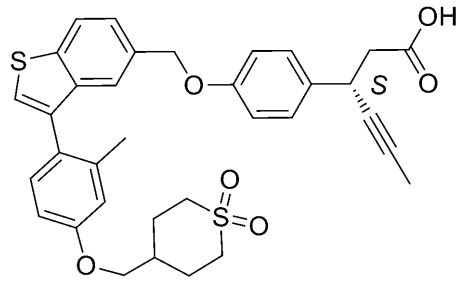
(F) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(clorometil)-3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado: 543,2 $[M+H]^+$.

(G) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **16**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* =

8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,13 - 4,16 (m, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 3,68 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,54 - 2,58 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S$: 514,63, encontrado: 515,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

Ácido (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoico, Compuesto **17**



(A) A una solución de 4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-tiano-1,1-diona (2,84 g, 17,29 mmol), 4-dimetilaminopiridina (633 mg, 5,18 mmol) y piridina (4,10 g, 51,83 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) se añadió 4-metilbenceno-1-sulfonil cloruro (6,61 g, 34,67 mmol) en forma de porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadió agua (30 ml) y después la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel

de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tian-4-il) metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (5,3 g, 96 %) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada para $C_{13}H_{18}O_5S_2$: 318,41, encontrado: 319,1 $[M+H]^+$.

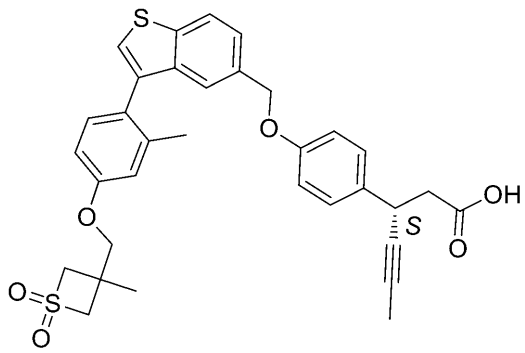
(B) Una mezcla de etil (3*S*)-3-(4-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]fenil)hex-4-inoato (70 mg, 0,14 mmol) (del Ejemplo 11F), (1,1-dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (55 mg, 0,17 mmol) y Cs_2CO_3 (94 mg, 0,29 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó durante la noche a 50 °C. Después se añadió agua (20 m), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (0-25 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó etil (3S)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoato (63 mg, 69,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{36}H_{38}O_6S_2$: 630,81, encontrado: 631,2 $[M]^+$.

(C) El ácido (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoico (Compuesto **17**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y 2 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H),

7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 7,00 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 3,93 - 3,95 (m, 3H), 3,18 - 3,24 (m, 2H), 3,08 - 3,11 (m, 2H), 2,57 - 2,59 (m, 2H), 2,12 - 2,19 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,76 - 1,84 (m, 5H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_6S_2$: 602,76, encontrado: 603,2 $[M]^+$.

Ejemplo 18

Ácido (3*S*)-3-{4-[(3-{2-Metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietano-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoico, Compuesto **18**



(A) A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3-metilfenol (300 mg, 1,60 mmol), (3-metiltietan-3-il)metanol (300 mg, 2,54 mmol) y $(n\text{-}Bu)_3P$ (810 mg, 4,02 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió ADDP (1020 mg, 4,07 mmol). Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se trató con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por

cromatografía en gel de sílice (0-2 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 3-((4-bromo-3-metilfenoxi)metil)-3-metiltietano (0,67 g, crudo) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,36 - 7,42 (m, 1H), 6,84 - 6,85 (m, 1H), 6,63 - 6,67 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

(B) A una solución de 3-((4-bromo-3-metilfenoxi)metil)-3-metiltietano (570 mg, 1,37 mmol) y $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (110 mg, 0,35 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió H_2O_2 30 % (1,92 g, 16,94 mmol) en forma de gotas, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-bromo-3-metilfenoximetil)-3-metiltietano-1,1-dióxido (412 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 - 7,44 (m, 1H), 6,82 - 6,83 (m, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,20 - 4,25 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,83 - 3,88 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

(C) 3-Metil-3-[3-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]-tietano-1,1-dióxido se preparó a partir de 3-(4-bromo-3-metilfenoximetil)-3-metil-tietano-1,1-dióxido y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, dioxano como solvente y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 - 7,46 (m, 1H), 6,85 - 6,86 (m, 1H),

6,64 - 6,67 (m, 1H), 4,23 - 4,29 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

(D) 3-{2-Metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietan-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 3-metil-3-[3-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]-tietano-1,1-dióxido y 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (del Ejemplo 13D) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 - 7,46 (m, 1H), 6,85 - 6,86 (m, 1H), 6,64 - 6,67 (m, 1H), 4,23 - 4,29 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

(E) 3-{4-[5-(Hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoximetil}-3-metil-tietano-1,1-diona se preparó a partir de 3-{2-metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietan-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{22}O_4S_2$: 402,53, encontrado: 403,1 $[M+H]^+$.

(F) 3-{4-[5-(Clorometil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoximetil}-3-metil-tietano-1,1-diona se preparó a partir de 3-{4-[5-(hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoximetil}-3-metil-tietano-1,1-diona según el Procedimiento general D. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{21}ClO_3S_2$: 420,97; encontrado: 421,1 $[M]^+$.

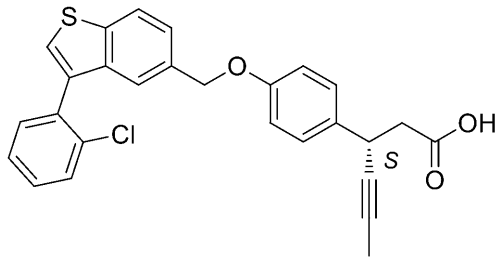
(G) Etil (3S)-3-{4-[(3-{2-metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietan-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoato se preparó a partir de 3-{4-[5-(clorometil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoximetil}-3-metil-tietano-1,1-diona y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E, a una temperatura de reacción de 60 °C durante 4 horas. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_6S_2$: 616,79, encontrado: 617,2 $[M]^+$.

(H) El ácido (3S)-3-{4-[(3-{2-Metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietano-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoico (Compuesto **18**) se preparó a partir de etil (3S)-3-{4-[(3-{2-metil-4-[(3-metil-1,1-dioxo-tietan-3-il)metoxi]fenil}-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil}hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y 1 N HCl para la reacción de acidificación. Se logró la purificación del producto por medio de HPLC preparativa en una columna C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 % TFA) (65 – 73 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6+D_2O) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 3H), 7,00 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,21 - 4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,90 - 4,02 (m, 3H), 2,57 - 2,60 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_6S_2$: 588,73, encontrado: 589,2 $[M]^+$.

Ejemplo 19

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico,

Compuesto **19**



(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 2-clorofenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3, en lugar de K_2CO_3, a una temperatura de reacción de 90 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{25}ClO_3S$: 489,02, encontrado: 489,1 $[M]^+$.

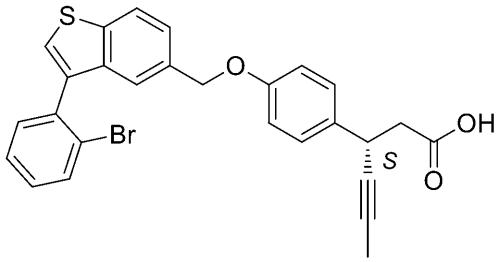
(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **19**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-clorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por medio de HPLC preparativa en una columna C18, 5 µ (19 x 100 mm)

mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 % TFA) (40 – 95 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{21}ClO_3S$: 460,97, encontrado: 459,1 $[M-H]^-$, 461,1 $[M-H+2]^-$.

Ejemplo 20

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico,

Compuesto **20**



(A) 3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (del Ejemplo 13D) y ácido 2-bromofenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_9BrOS$: 317,20, encontrado: 317,0 $[M]^+$, 319,0 $[M+2]^+$.

(B) (3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(2-bromofenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{11}BrOS$: 319,22, encontrado: 319,0 $[M]^+$, 321,0 $[M+2]^+$.

(C) 3-(2-Bromofenil)-5-(clorometil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de (3-(2-bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D.

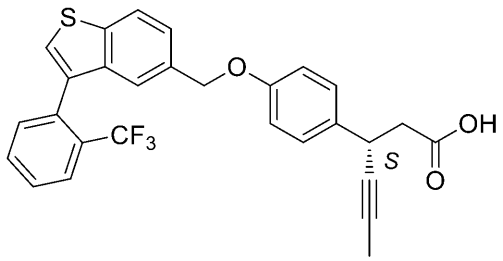
(D) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-(2-bromofenil)-5-(clorometil)benzo[b]tiofeno y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E a una temperatura de reacción de 50 °C durante 2 horas. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{25}BrO_3S$: 533,48, encontrado: 533,1 $[M]^+$, 535,1 $[M+H]^+$.

(E) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **20**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-bromofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,89 - 3,94 (m, 1H), 2,58 (d, *J* =

7,5 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{21}BrO_3S$: 505,42, encontrado: 505,0 $[M]^-$, 507,0, $[M+2]^-$.

Ejemplo 21

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-(Trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **21**



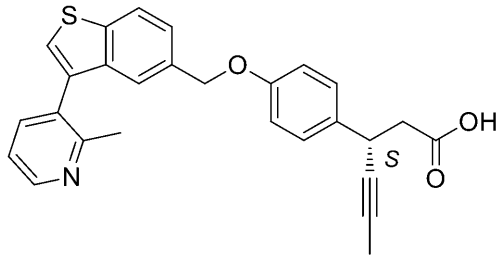
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-(trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{25}F_3O_3S$: 522,58, encontrado: 523,1 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-(Ttrifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **21**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-(trifluorometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el

Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, 2 N HCl para la acidificación de la reacción y a una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 3H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,91 - 3,93 (m, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{21}F_3O_3S$: 494,52, encontrado: 493,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 22

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **22**



(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_3S$: 469,59, encontrado: 470,2 $[M+H]^+$.

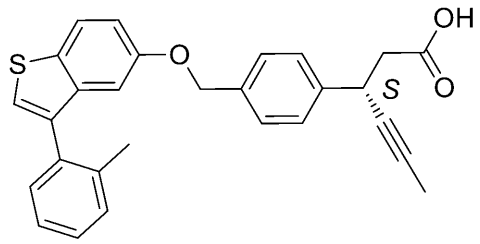
(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **22**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción.

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 -7,38 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,90 - 3,92 (m, 1H), 2,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

LC/MS: masa calculada para C27H23NO3S: 441,54, encontrado: 442,1 [M+H]+.

Ejemplo 23

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **23**



(A) A una solución enfriada en hielo de 1-benzotiofen-5-ol (4,2 g, 27,96 mmol) en piridina (50 ml) se añadió cloruro de acetilo (2,4 g, 30,57 mmol) en forma de gotas.

La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener benzo[b]tiofen-5-il acetato como un sólido blanco (4,8 g, 89 % de rendimiento). LC/MS: Calculada para $C_{10}H_8O_2S$: 192,23, encontrado: 193,0 $[M+H]^+$.

(B) A una solución de benzo[b]tiofen-5-il acetato (5,8 g, 30,17 mmol) en AcOH (30 ml) se añadió una solución de Br_2 (5,3 g, 33,16 mmol) en AcOH (70 ml) en forma de gotas y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió agua (100 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 - 10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 3-bromobenzo[b]tiofen-5-il acetato como un sólido blanco (3 g, 37 % de rendimiento). LC/MS: Calculada para $C_{10}H_7BrO_2S$: 271,13, encontrado: 270,9 $[M^+]$, 272,9 $[M+2]^+$.

(C) Una mezcla de 3-bromo-1-benzo[b]tiofen-5-il acetato (203 mg, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (516 mg, 3,73 mmol) en metanol (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y la

solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-1-benzo[b]tiofen-5-ol como un sólido blanco (172 mg, crudo) que se usó directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,98 - 7,00 (m, 1H).

(D) A una solución enfriada con hielo de (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (5,2 g, 22,39 mmol) (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) y trietilamina (6,8 g, 67,20 mmol) en DCM (200 ml) se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (7,55 g, 26,76 mmol) en forma de gotas. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 400 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)hex-4-inoato como un aceite rojo oscuro (8,1 g, crudo), que se usó directamente sin purificación adicional.

(E) A una mezcla de (3*S*)-etil 3-(4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)hex-4-inoato (8,1 g, 22,23 mmol), $Pd_2(dba)_3$(2 g, 2,18 mmol), RuPhos (2,6 g, 5,5 mmol) y (Na_2CO_3) (4,7 g, 44,34 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (20 ml) se añadió acetoximetiltrifluoroborato de potasio (8 g, 41,24 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 50 °C y después, durante 3 horas a 100 °C.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (1 l) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1 l) de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-(hidroximetil)fenil)hex-4-inoato (2,6 g, 46 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,24 - 7,33 (m, 4H), 5,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 3H), 2,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 3,0 Hz, 3H).

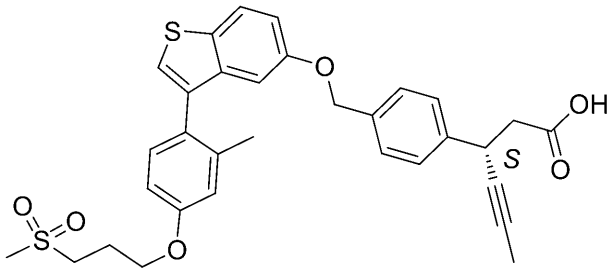
(F) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-bromo-1-benzo[b]tiofen-5-ol y (3*S*)-etil 3-(4-(hidroximetil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general B, mediante el uso de $(Bu)_3P$ y ADDP a una temperatura de reacción de 50 °C durante 3 horas. LC/MS: Calculada para $C_{23}H_{21}BrO_3S$: 457,38, encontrado: 457,1 $[M]^+$, 459,0 $[M+2]^+$.

(G) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)-fenil)hex-4-inoato y ácido (2-metilfenil)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 y una temperatura de reacción de 80 °C durante 2 horas. LC/MS: Calculada para $C_{30}H_{28}O_3S$: 468,61, encontrado: 469,2 $[M+H]^+$.

(H) El ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **23**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 7H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 2,60 – 2,67 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); LC/MS: Calculada para $C_{28}H_{24}O_3S$: 440,55, encontrado: 439,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 24

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-(3-(metililsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **24**



(A) A una mezcla de 4-bromo-3-metilfenol (1 g, 5,35 mmol) y K_2CO_3 (1,1 g, 7,96 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 3-(metilsulfonil) propil 4-metilbencenosulfonato (1,72 g, 5,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después

de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-4 - (3-metanosulfonilpropoxi)-2-metilbenceno (1,5 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 4,06 - 4,16 (m, 2H), 3,24(t, *J* =7,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,29 - 2,38(m, 5H).

(B) 2-[4-(3-Metanosulfonilpropoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-(3-metanesulfonilpropoxi)-2-metilbenceno y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y KOAc en lugar de K_2CO_3, a una temperatura de reacción de 90 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{27}BO_5S$: 354,3, encontrado: 355,3 $[M+H]^+$.

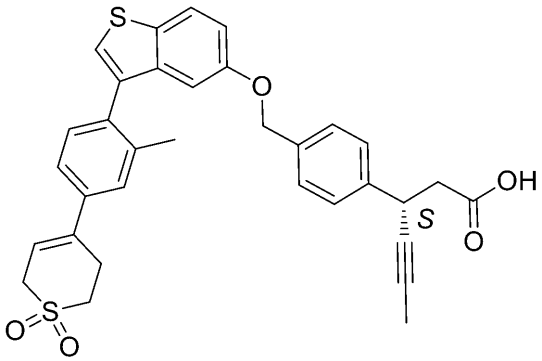
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) y 2-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador

de paladio, Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 y una temperatura de reacción de 80 °C durante 2 horas. LC/MS: calculada para $C_{34}H_{36}O_6S_2$: 604,78, encontrado: 605,2 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)- 3-(4-(((3-(2-Metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **24**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(2-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 4H), 7,10 - 7,14 (m, 1H), 6,81 – 6,95 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 3,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,15 - 2,22 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). LC/MS: calculada para $C_{32}H_{32}O_6S_2$: 576,72, encontrado: 575,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 25

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)-benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **25**



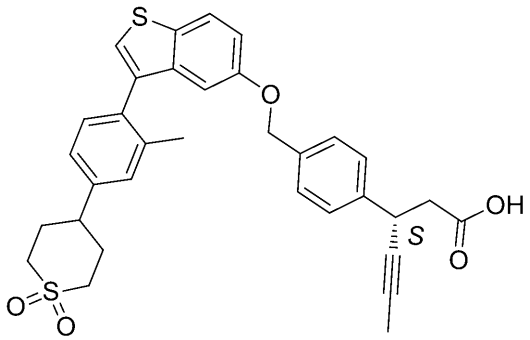
(A) (3*S*)-3-{4-[({3-[4-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il}oxi)metil]fenil}hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) y 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (del Ejemplo 6C) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{34}O_5S_2$: 598,77, encontrado 599,1 $[M]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)-benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **25**) se preparó a partir de (3*S*)-3-{4-[({3-[4-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il}oxi)metil]fenil}hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,27 (br. s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 5H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*

= 2,4 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,94 - 4,03 (m, 3H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,11 - 3,12 (m, 2H), 2,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC/MS: calculada para $C_{33}H_{30}O_5S_2$: 570,72, encontrado: 569,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 26

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **26**



(A) Una mezcla de 4-(4-bromo-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido (301 mg, 1,00 mmol) (del Ejemplo 6B) y PtO_2 (23 mg, 0,1 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión de aproximadamente 0,3 MPa (aproximadamente 50 psi) durante la noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-bromo-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido como un sólido blanco (290 mg, 96 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,10 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,12 - 3,15 (m, 4H), 2,68 - 2,76 (m, 1H), 2,31- 2,45 (m, 5H), 2,16 - 2,21 (m, 2H).

(B) 4-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-(4-bromo-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y dioxano como solvente. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{27}BO_4S$: 350,28, encontrado 351,2 $[M+H]^+$.

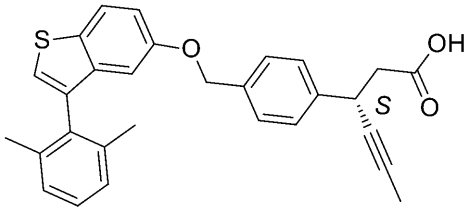
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S_2$: 600,79, encontrado 601,2 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo-[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **26**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63

(s, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00 - 4,01 (m, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC/MS: calculada para $C_{33}H_{32}O_5S_2$: 572,73, encontrado: 571,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 27

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **27**



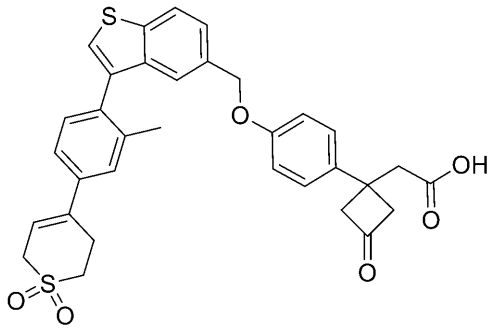
(A) Una mezcla de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato (150 mg, 0,33 mmol) (del Ejemplo 23F), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (150 mg, 1,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0,01 mmol), Sfos (22 mg, 0,05 mmol) y K_3PO_4 (212 mg, 1,00 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se le adicionó agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(2,6-

dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato como un aceite amarillo (80 mg, 51 % de rendimiento). LC/MS: Calculada para $C_{31}H_{30}O_3S$: 482,63, encontrado: 483,2 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **27**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(2,6-dimetilfenil)benzo[b]-tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 5H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC/MS: Calculada para $C_{29}H_{26}O_3S$: 454,58, encontrado: 453,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 28

Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **28**



(A) A una solución enfriada con hielo de 3-acetoxiciclobutanona (2,563 g, 20 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se añadió acetato de etilo trifenilfosforanilideno (9,06 g, 26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % EtOAc/heptanos) para proporcionar etil 2-(3-acetoxiciclobutilideno)acetato (2,15 g, 54 %) como un aceite ligeramente amarillento. LC/MS: Calculada para $C_{10}H_{14}O_4$: 198,22, encontrado: 199,1 $[M+H]^+$.

(B) A una solución de cloro (1,5-ciclooctadieno)rodio(I) dímero (197 mg, 0,4 mmol) en dioxano (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaOH 1 N (14 ml, 14 mmol), se añadió ácido 4-hidroxifenilborónico (2.206 g, 16 mmol), seguido por una solución de etil 2-(3-acetoxiciclobutilideno) acetato (1.586 g, 8 mmol) en dioxano (6 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se vertió en una mezcla de EtOAc (60 ml) y agua (60 ml) y después se añadió HCL 2 N para

acidificar la fase acuosa a un pH de 4. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (20-60 % EtOAc/heptanos) para proporcionar etil 2-[3-acetoxi-1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]acetato como mezcla de isómeros *sin*- y *anti*-, que se usó como tal. LC/MS: Calculada para $C_{16}H_{20}O_5$: 292,33, encontrado: 315,0 $[M+Na]^+$.

(C) Una mezcla de etil 2-[3-acetoxi-1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]acetato (1,0 g, 3,42 mmol) y K_2CO_3 (1,89 g, 13,68 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 40 °C durante la noche, después se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml), y se trató con 2 N HCl para acidificar la fase acuosa a pH 5-6. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (20-60 % EtOAc/heptanos) para proporcionar etil 2-[3-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)ciclobutil] acetato como mezcla de isómeros *sin*- y *anti*-, que se usó como tal. LC/MS: Calculada para $C_{14}H_{18}O_4$: 250,29, encontrado: 251,1 $[M+H]^+$, 273,0 $[M+Na]^+$.

(D) A una solución de etil 2-[3-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]acetato (745 mg, 2,98 mmol) en DCM (15 ml) y DMSO (5 ml) se añadió DIEA (3,08 ml,

17,86 mmol) seguido por el complejo trióxido de azufre–piridina (1,895 g, 11,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se particionó entre EtOAc (60 ml) y agua (60 ml), y se trató con 2 N HCl para acidificar la fase acuosa a pH 3-4. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (80 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (5-20 % EtOAc/DCM) proporcionó etil 2-(1-(4-hidroxifenil)-3-oxociclobutil)acetato (537 mg, 73 %) como un aceite incoloro. LC/MS: Calculada para $C_{14}H_{16}O_4$: 248,28, encontrado: 249,1 $[M+H]^+$.

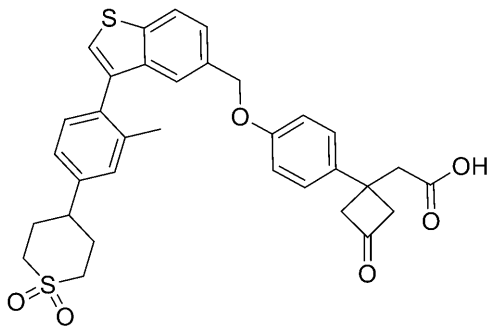
(E) Etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de etil 2-(1-(4-hidroxifenil)-3-oxociclobutil)acetato y 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (del Ejemplo 6D) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Ph_3P y DBAD. LC/MS: calculada para $C_{35}H_{34}O_6S_2$: 614,78, encontrado: 615,1 $[M]^+$, 637,2 $[M+Na]^+$.

(F) El ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **28**) se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el

Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,94 (d, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,95 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,37 - 3,57 (m, 4H), 3,16 - 3,33 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). LC/MS: calculada para $C_{33}H_{30}O_6S_2$: 586,73, encontrado: 587,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **29**



(A) A una mezcla de 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (del Ejemplo 6D) y Pd/C (10 % peso, 80 mg, 0,075 mmol) en EtOH (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de formiato amónico (472 mg, 7,5 mmol) en agua (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la

mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con EtOAc (30 ml) y el filtrado combinado y los lavados se concentraron. Se añadieron EtOAc (2 ml) y agua (20 ml), seguido por heptanos (30 ml). El sólido resultante que se obtuvo se filtró, se lavó sucesivamente con agua (3 x 5 ml) y heptanos (5 ml) y se secó para proporcionar 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]-tiofen-3-il)-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (136 mg, 70 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

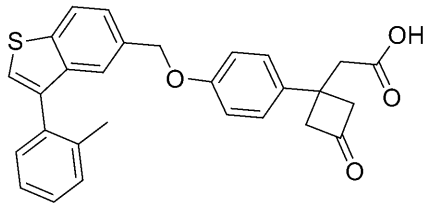
(B) Etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]-tiofen-3-il)-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y etil 2-(1-(4-hidroxifenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 28D) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Ph_3P y DBAD. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,10 - 3,25 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,38 - 2,60 (m, 2H), 2,23 - 2,38 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(C) El ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **29**) se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el

Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, MeCN en lugar de THF, una temperatura de reacción de 50 °C durante 3 horas y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,39 - 3,55 (m, 4H), 3,11 - 3,24 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 2,38 - 2,56 (m, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 2,12 (s, 3H). LC/MS: calculada para $C_{33}H_{32}O_6S_2$: 588,75, encontrado: 589,0 $[M]^+$.

Ejemplo 30

Ácido 2-(3-Oxo-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético, Compuesto **30**



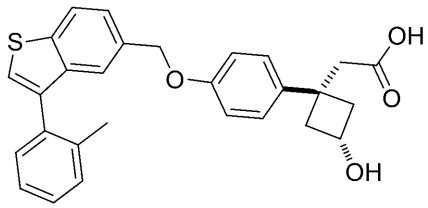
(A) Etil 2-(3-acetoxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acetato se preparó a partir de 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno (del Ejemplo 1B) etil 2-(1-(4-hidroxifenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 28D) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PBu_3 y ADDP en tolueno como solvente (en lugar de THF) a 60 °C durante 2 horas. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92-7,94 (m, 1H), 7,45 – 7,47 (m,

2H), 7,17-7,37 (m, 7H), 6,89-6,94 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

(B) El ácido 2-(3-Oxo-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-ciclobutil)acético (Compuesto **30**) se preparó a partir de 2-(3-acetoxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acetato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,50 (m, 9H), 6,93 – 6,97 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,41 – 3,56 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,10 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_4S$: 456,56, encontrado 455,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 31

Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético, Compuesto **31**

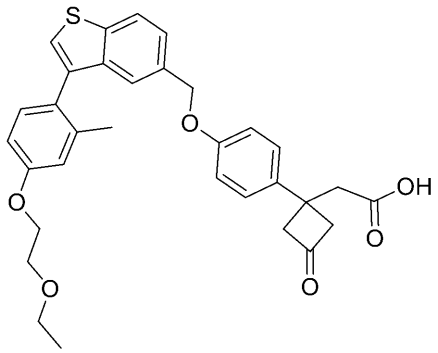


2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético (Compuesto **31**) se preparó a partir de ácido 2-

(3-oxo-1-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-ciclobutil)acético (del Ejemplo 30) según el Procedimiento general G. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,46 (m, 9H), 6,85 – 6,88 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,88 – 3,93 (m, 1H), 2,76 – 2,83 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,24 – 2,31 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{26}O_4S$: 456,56, encontrado 457,1 $[M]^-$.

Ejemplo 32

Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **32**



(A) Una mezcla de 4-bromo-3-metilfenol (10 g, 53,47 mmol), 1-bromo-2-etoxietano (10,62 g, 69,40 mmol) y K_2CO_3 (11,13 g, 79,95 mmol) en DMF (100 ml) se agitó durante toda la noche a 75 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió salmuera (250 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión

reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (5 % EtOAc/éter de petróleo proporcionó 1-bromo-4-(2-etoxietoxi)-2-metilbenceno (12,25 g, 88 %) como un aceite de color amarillo claro que se usó directamente.

(B) 2-[4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-(2-etoxietoxi)-2-metilbenceno y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y KOAc en lugar de K_2CO_3 a una temperatura de reacción de 100 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{27}BO_4$: 306,20, encontrado: 307,1 $[M+H]^+$.

(C) Etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) y etil 2-(1-(4-hidroxifenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 28D) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PBu_3 y ADDP en tolueno como solvente (en lugar de THF). LC/MS: masa calculada para $C_{23}H_{21}BrO4S$: 473,38, encontrado 473,1 $[M]^+$, 475,0 $[M+2]^+$.

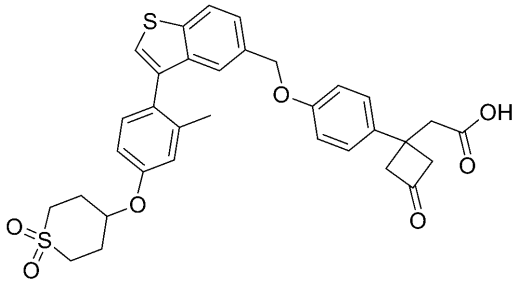
(D) Etil 2-(1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato y 2-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el Procedimiento general A, mediante el uso de

$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, DMF como solvente a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{36}O_6S$: 572,71, encontrado 573,4 $[M+H]^+$, 595,4 $[M+Na]^+$.

(E) El ácido 2-(1-(4-((3-(4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **32**) se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH (10 eq.) como base, $MeCN/H_2O$ (4:1 v/v) como solvente y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por cromatografía en gel de sílice (0-80 % EtOAc en éter de petróleo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 3H), 6,86 – 6,96 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,13 – 4,15 (m, 2H), 3,71 - 3,74 (m, 2H), 3,53 (dd, *J* = 7,2, 14,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{32}O_6S$: 543,66, encontrado 543,1 $[M]^-$.

Ejemplo 33

Ácido 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **33**



(A) 4-(4-Bromo-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol y 4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido según el Procedimiento general B, mediante el uso de DBAD y Ph_3P a una temperatura de reacción de 50 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,61 (m, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 2,30 - 2,48 (m, 7H).

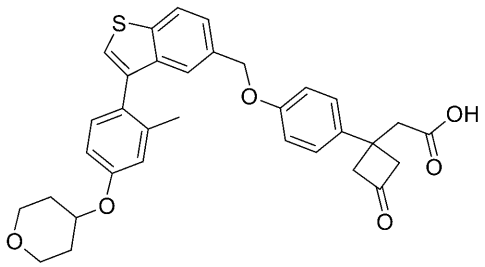
(B) 4-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido se preparó a partir de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, y KOAc en lugar de K_2CO_3 mediante el uso de dioxano como solvente a una temperatura de reacción de 100 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,73 (m, 2H), 4,65 – 4,75 (m, 1H), 3,36 – 3,44 (m, 2H), 2,89 – 2,93 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44 – 2,49 (m, 2H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 1,27 (s, 12 H).

(C) Etil 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 32C) y 4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, DMF como solvente a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_7S_2$: 632,79, encontrado 655,4 $[M+Na]^+$.

(D) El ácido 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, MeCN en lugar de THF y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por cromatografía en gel de sílice (50 % EtOAc en éter de petróleo). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 5,147(s, 2H), 4,79-4,78 (m, 1H), 3,54-3,32 (m, 6H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,49-2,32 (m, 4H), 2,06 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_7S_2$: 604,73, encontrado 622,1 $[M+NH_3]^+$.

Ejemplo 34

Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **34**



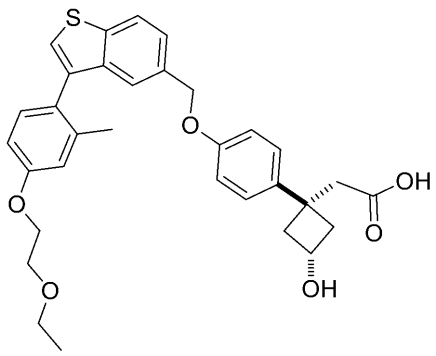
(A) Etil 2-[1-[4-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]-3-oxociclobutil]acetato se preparó a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 15B) y etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 32C) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, DMF como solvente a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_6S$: 584,72, encontrado 607,4 $[M+Na]^+$.

(B) El ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **34**) se preparó a partir de etil 2-[1-[4-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]-3-oxociclobutil]acetato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, MeCN en lugar de THF y se añadió 1 N HCl para la

acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por cromatografía en gel de sílice (50 % EtOAc en éter de petróleo). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H),3,52-3,35 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,10-2,05 (m, 5H), 1,82-1,80 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_6S$: 556,67, encontrado 557,1 $[M+H]^+$, 574,2 $[M+NH_3]^+$.

Ejemplo 35

Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético, Compuesto **35**

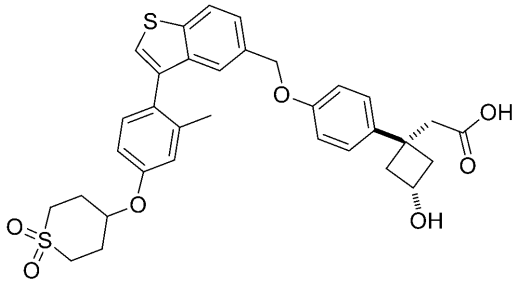


Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético (Compuesto **35**) se preparó a partir de 2-(1-(4-((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (del Ejemplo 32) según el Procedimiento general G. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H),

7,19-7,16 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 7,2, 14,1 Hz, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{34}O_6S$: 546,67, encontrado 547,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

Ácido 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclobutil)acético, Compuesto **36**

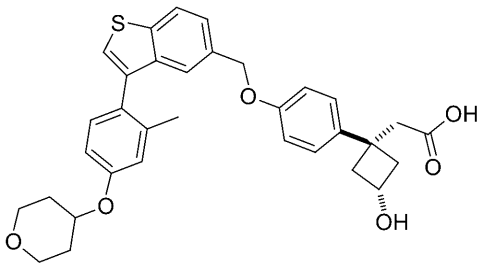


Ácido 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxiciclobutil)acético (Compuesto **36**) se preparó a partir de 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (del Ejemplo 33D) según el procedimiento General G. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,01-6,87 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,81-4,79 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,39-32 (m, 2H), 3,32-3,06 (m, 2H), 2,83-

2,79 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,45-2,29 (m, 6H), 2,07 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_7S_2$: 606,75, encontrado 605,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 37

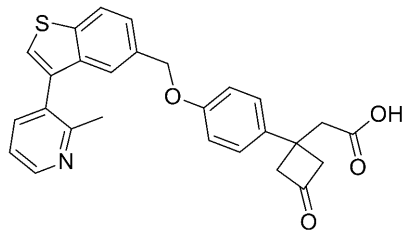
Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético, Compuesto **37**



Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético (Compuesto **37**) se preparó a partir de 2-(1-(4-((3-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil) acético (del Ejemplo 34B) según el procedimiento General G. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 5H), 1,81-1,75 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_6S$: 558,68, encontrado 557,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 38

Ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **38**



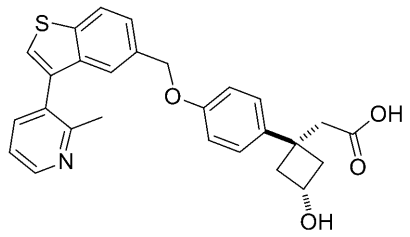
(A) Etil 2-(1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 32C) y ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico según el procedimiento General A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y DMF como solvente a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado: 486,3 $[M+H]^+$.

(B) El ácido 2-(1-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **38**) se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el procedimiento General C, mediante el uso de NaOH como base, MeCN en lugar de THF y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. El producto de

la purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH en DCM). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_4S$: 457,54, encontrado: 458,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético, Compuesto **39**

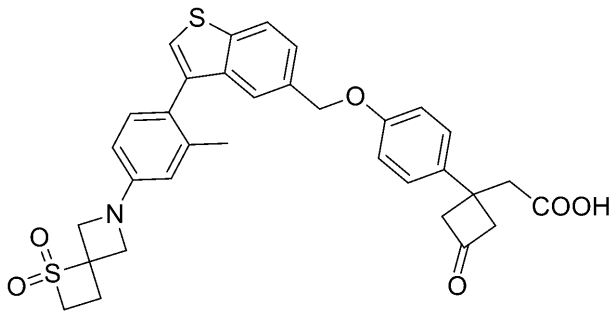


Ácido 2-((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético (Compuesto **39**) se preparó a partir de ácido 2-(1-(4-((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil) acético (del Ejemplo 38) según el procedimiento General G. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,56-8,54 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79-3,77

(m, 1H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{25}NO_4S$: 459,56, encontrado: 458,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 40

Ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético, Compuesto **40**



(A) A una solución de *tert*-butil 3-oxoazetidina-1-carboxilato (40,0 g, 233,65 mmol) en DCM (1 l) se agregó (trifenilfosforanilideno) acetaldehído (80 g, 262,88 mmol, 1,13 equiv.) en varios lotes. Después de agitar a 40 °C durante la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar *tert*-butil 3-(2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato (45,8 g, 99 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

(B) Una solución de tert-butil 3-(2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato (45,8 g, 232,2 mmol), piperidina (1,38 g, 16,2 mmol), y ácido tioacético (26,5 g, 348,7 mmol) en THF (1 l) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10- 25 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar *tert*-butil-3-(acetilsulfanil)-3-(2-oxoetil) azetidina-1-carboxilato (43 g, 68 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,69 (s, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

(C) A una solución enfriada en hielo de *tert*-butil 3-(acetilsulfanil)-3-(2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato (43 g, 157,3 mmol) en éter (1 l) se añadió LAH (12 g, 316,2 mmol) en diversas porciones, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1,25 l) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil 3-(2-hidroxietil)-3-sulfanilazetidina-1-carboxilato (23 g, 63 %) como un aceite de color rojo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,07 - 4,10 (m, 2H), 3,86 - 3,95 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

(D) A una solución enfriada (-30 °C) de trifenilfosfina (80 g, 305,0 mmol) en THF (1 l) bajo nitrógeno, se añadió DIAD (61,7 g, 305,1 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió

EtOH (28 g, 607,8 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla se concentró bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con hexano (1 l). El precipitado resultante se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar dietil trifenilfosfonita (76 g, 71 %) como un aceite incoloro. ^{31}P NMR (C_6D_6) δ -41,6.

(E) A una solución enfriada (-30 °C) de dietil trifenilfosfonita (52 g, 147,56 mmol) en tolueno (250 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de *tert*-butil 3-(2-hidroxietil)-3-sulfanilazetidina-1-carboxilato (23 g, 98,57 mmol) en tolueno (250 ml) en forma de gotas, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, se añadió EtOAc (500 ml) y la solución se lavó con salmuera (3 x 300 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato (8 g, 38 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,07 - 4,16 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (m, 4H), 1,42-1,51 (m, 9H).

(F) A una solución enfriada en hielo de *tert*-butil 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato (8 g, 37,16 mmol) en DCM (250 ml) se añadió mCPBA (12,8 g, 74,17 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, se añadió DCM (200 ml) y la solución se extrajo sucesivamente con NaOH 1 N (3 x 150 ml), después, con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró bajo presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (9-3 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar *tert*-butil 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato 1,1-dióxido (4 g, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,57 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 4,00 – 4,06 (m, 4H), 2,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,14 (s, 9H).

(G) Una solución de *tert*-butil 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato 1,1-dióxido (3,4 g, 13,75 mmol), DCM (8 ml) y TFA (4 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se preservó en agua (20 ml), y se secó por liofilización para proporcionar la sal de TFA 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 1,1-dióxido (3,2 g, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,30 - 4,40 (m, 4H), 4,06 - 4,12 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 2H).

(H) Bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, una mezcla de 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 1,1 dióxido. TFA (244 mg, 1 mmol), 1-bromo-4-iodo-2-metilbenceno (385 mg, 1,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,05 mmol), CiJohnPhos (35 mg, 0,10 mmol) y *t*-BuONa (240 mg, 2,50 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (40 % EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 6-(4-bromo-3-metilfenil)-1-tia-6-

azaspiro[3.3]heptano 1,1-dióxido (278 mg, 88 %) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{14}BrNO_2S$: 316,21, encontrado: 316,1, 318,1 $[M]^+$.

(I) Etil 2-(3-oxo-1-(4-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil) acetato se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato (del Ejemplo 32C) y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente a una temperatura de reacción de 100 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{33}BO_6S$: 520,44, encontrado 543,4 $[M+Na]^+$.

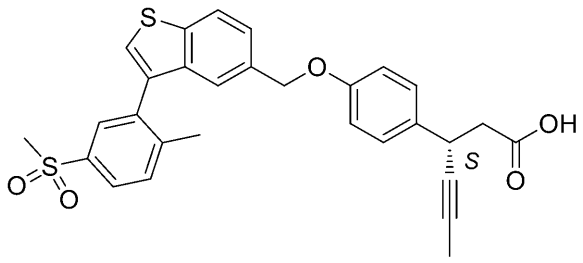
(J) Etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato se preparó a partir de etil 2-(3-oxo-1-(4-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acetato y 6-(4-bromo-3-metilfenil)-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 1,1-dióxido según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y DMF como solvente, a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{35}NO_6S_2$: 629,79, encontrado: 630,4 $[M+H]^+$.

(K) El ácido 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético (Compuesto **40**)

se preparó a partir de etil 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acetato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, MeCN en lugar de THF y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se logró la purificación del producto por cromatografía en gel de sílice (70 % EtOAc/éter de petróleo). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,93-7,93 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,52-3,39 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{31}NO_6S_2$: 601,73, encontrado: 602,0 $[M]^+$.

Ejemplo 41

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **41**



(A) (3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-bromo-5-hidroximetilbenzotiofeno (del Ejemplo 1A) y

bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y KOAc en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{19}BO_3S$: 290,19, encontrado: 273,1$[M\text{-}OH]^+$.

(B) 3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofene-5-carbaldehído se preparó a partir de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y 2-bromo-4-metanosulfonil-1-metilbenceno según el Procedimiento general A, mediante el uso de$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{14}O_3S_2$: 330,42, encontrado: 331,0 $[M+H]^+$.

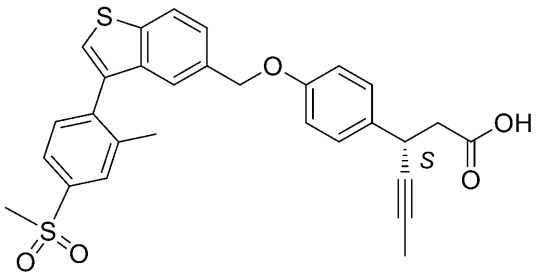
(C) A una solución enfriada con hielo de 3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído (120 mg, 0,36 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió $NaBH_4$ (21 mg, 0,56 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metanol como un aceite de color amarillo claro (40 mg, 33 %). LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{16}O_3S_2$: 332,44, encontrado: 315,0 $[M\text{-}OH]^+$.

(D) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante 1 hora.LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S_2$: 546,70, encontrado: 547,1 $[M]^+$.

(E) El ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **41**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 - 7,80 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,54 - 2,58 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_5S_2$: 518,64, encontrado: 518,9 $[M]^+$.

Ejemplo 42

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **42**



(A) 3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) y 1-bromo-4-metanosulfonil-2-metilbenceno según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{14}O_3S_2$: 330,42, encontrado: 331,1 $[M+H]^+$.

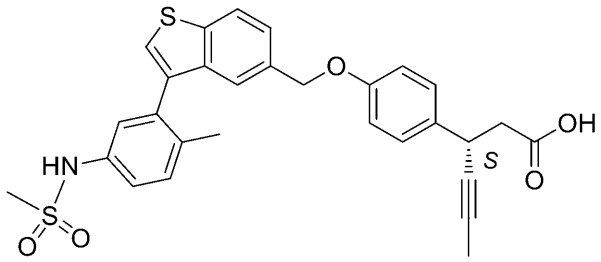
(B) (3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído y $NaBH_4$, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41C. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{16}O_3S_2$: 332,44, encontrado: 314,9 $[M-OH]^+$.

(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S_2$: 546,70, encontrado: 547,2 $[M]^+$.

(D) El ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **42**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 - 7,87 (m, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,54 - 2,59 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_5S_2$: 518,64, encontrado: 519,0 $[M]^+$.

Ejemplo 43

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **43**



(A) (3-(5-Amino-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-bromo-4-metilanilina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{15}NOS$: 269,36, encontrado: 270,1 $[M+H]^+$.

(B) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(5-amino-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(5-amino-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante 1 hora. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_3S$: 483,62, encontrado: 484,0 $[M]^+$.

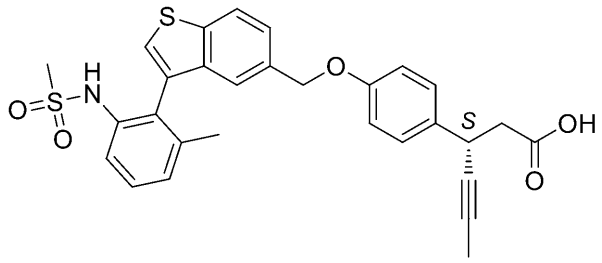
(C) A una solución enfriada en hielo de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(5-amino-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (200 mg, 0,41 mmol) y piridina (0,07 ml, 0,83 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MsCl (0,05 ml, 0,62 mmol) y la

solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (5 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con 1 N HCl (3 x 5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que es obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato como un aceite de color amarillo claro (200 mg, 78 % de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{31}NO_5S_2$: 561,71, encontrado: 562,1 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 1 H), 2,67 (s, 3H), 2,56 - 2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_5S_2$: 533,66, encontrado: 550,9 $[M+NH_3]^+$.

Ejemplo 44

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **44**



(A) (3-(2-Amino-6-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-3-metilanilina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{15}NOS$: 269,36, encontrado: 270,1 $[M+H]^+$.

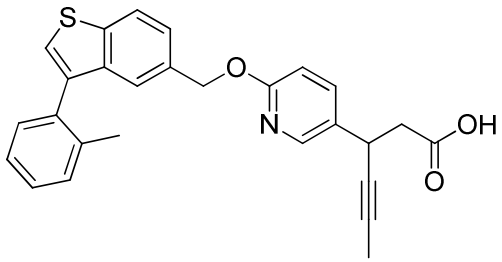
(B) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-amino-6-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(2-amino-6-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; Cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante 1 hora. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_3S$: 483,62, encontrado: 484,0 $[M]^+$.

(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-amino-6-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato y MsCl, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 43C. LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{31}NO_5S_2$: 561,71, encontrado: 562,1 $[M]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **44**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y HCL 1 N para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,24 (br. s, 1H), 8,46 (br. s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),.7,37 - 7,39 (m, 2H), 7,21 - 7,23 (m, 4H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,91 - 3,92 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,54 - 2,58 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_5S_2$: 533,66, encontrado: 551,0 $[M+NH_3]^+$.

Ejemplo 45

Ácido 3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **45**



(A) Una solución de 6-metoxipiridina-3-carbaldehído (10 g, 73,00 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (11 g, 76,70 mmol) en agua (150 ml) se agitó durante 2 horas a 75 °C, y después, se enfrió en baño de hielo/agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron en un horno bajo presión reducida para proporcionar 5-((6-metoxipiridin-3-il)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un polvo amarillo (18 g, 99 %). LC/MS: masa calculada para $C_{13}H_{13}NO_5$: 263,25, encontrado: 264,0 $[M+H]^+$.

(B) A una solución de bromo(prop-1-in-1-il)magnesio (114 ml, 57,03 mmol, 0,5 N en THF) en THF (300 ml) se añadió una solución de 5-((6-metoxipiridin-3-il) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10 g, 38,02 mmol) en THF (100 ml) en forma de gotas y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con 300 ml de hexano (el cual se desechó) y se colectó la fase acuosa. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con 1 N HCl y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados de EtOAc se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo

presión reducida para proporcionar 5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10 g, 87 %) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{17}NO_5$: 303,31, encontrado: 304,0 $[M+H]^+$.

(C) Una solución de 5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5 g, 16,48 mmol), DMF (100 ml) y agua (10 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. La reacción se inactivó por la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-(6-metoxipiridin-3-il)hex-4-inoico (3,5 g, 97 %) como un aceite de color rojo, que se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{13}NO_3$: 219,24, encontrado: 220,1 $[M+H]^+$.

(D) Una solución de ácido 3-(6-metoxipiridin-3-il)hex-4-inoico (8,8 g, 40,18 mmol), dioxano (20 ml), agua (20 ml) y HCl concentrado (5 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución se neutralizó a pH 5 mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico (7,6 g, 92 %) como un aceite marrón, que se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS: masa calculada para $C_{11}H_{11}NO_3$: 205,21, encontrado: 206,0 $[M+H]^+$.

(E) Una solución de ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico (8 g, 39,00 mmol) en EtOH (45 ml) se trató con H_2SO_4 concentrado (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó a pH 5 mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % MeOH/DCM) para proporcionar etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (2,2 g, 24,2 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 - 7,53 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 2,55 - 2,71 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

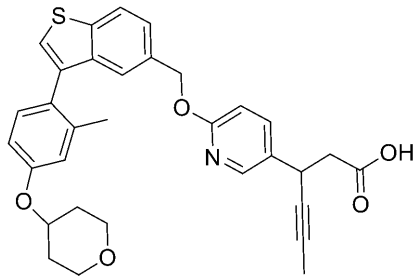
(F) A una solución enfriada en hielo de 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno (del Ejemplo 1) (200 mg, 0,79 mmol) en DCM (10 ml) se añadió PBr_3 (640 mg, 2,36 mmol) en forma de gotas, seguido por DMF (0,05 ml, cat.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-(bromometil)-3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno (150 mg, 60 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción.

(G) Una mezcla de 5-(bromometil)-3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofeno (150 mg, 0,47 mmol), etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (220 mg, 0,95 mmol) y Ag_2CO_3 (130 mg, 0,47 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó durante 2 horas a 50 °C. Después, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar etil 3-(6-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato (90 mg, 41 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_3S$: 469,59, encontrado: 470,0 $[M]^+$.

(H) El ácido 3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **45**) se preparó a partir de etil 3-(6-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,04 - 8,09 (m, 2H), 6,69 - 7,71 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz,1H), 7,22 - 7,42 (m, 5H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,97 - 4,01 (m, 1H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_3S$: 441,54, encontrado: 439,9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 46

Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **46**



(A) A una solución de (3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (240 mg, 0,68 mmol; del Ejemplo 15D) en DCM (20 ml) se añadió PBr_3 (0,16 ml, 1,69 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía instantánea 0-15 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-(5-(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-piran (240 mg, 85 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente reacción.

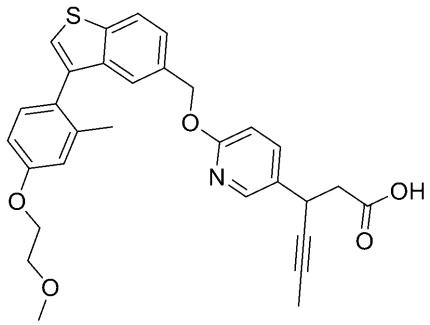
(B) Etil 3-(6-((3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 4-(4-(5-

(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidro-2*H*-piran y etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 45E) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 45G a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{35}NO_5S$: 569,71, encontrado: 570,4 $[M+H]^+$.

(C) El ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **46**) se preparó a partir de etil 3-(6-((3-(2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 3,96 - 4,04 (m, 1H), 3,85 - 3,89 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,00 - 2,05 (m, 5H), 1,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,60 - 1,65 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{31}NO_5S$: 541,66, encontrado: 542,2 $[M]^+$.

Ejemplo 47

Ácido 3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **47**



(A) 5-(Bromometil)-3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de [3-[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metanol (del Ejemplo 16D) y PBr3, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 46A, y se usó directamente en la siguiente etapa.

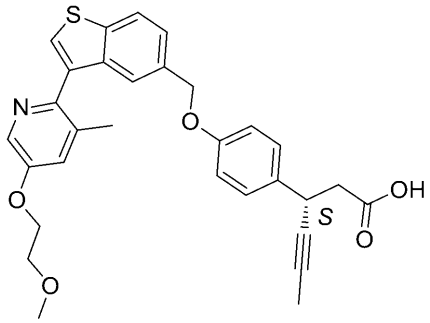
(B) Etil 3-(6-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(bromometil)-3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno y etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 45E) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 45G a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,4 $[M+H]^+$.

(C) El ácido 3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **47**) se preparó a partir de etil 3-(6-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base,

EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,31 (br. s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* =2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 - 4,17(m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,63 - 2,66 (m, 2H), 2,01(s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **48**



(A) Una mezcla de 6-bromo-5-metilpiridin-3-ol (1 g, 5,32 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (730 mg, 5,25 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,87 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con

EtOAc (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-15 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridina (500 mg, 38 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_9H_{12}BrNO_2$: 246,10, encontrado: 246,0 $[M]^+$, 248,0 $[M+2]^+$.

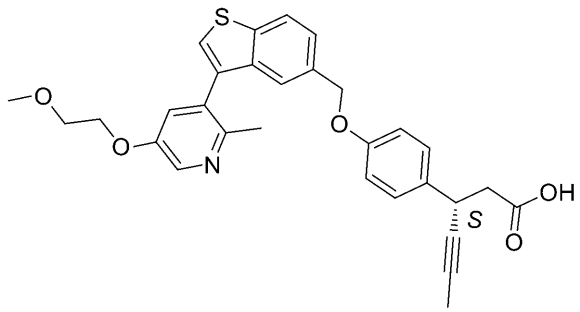
(B) (3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{19}NO_3S$: 329,41, encontrado: 330,0$[M+H]^+$.

(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 50 °C en tolueno durante2 horas. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,3 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **48**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **49**



(A) 3-Bromo-5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina se preparó a partir de 5-bromo-6-metilpiridin-3-ol y 1-bromo-2-metoxietano siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 48A. LC/MS: masa calculada para $C_9H_{12}BrNO_2$: 246,10, encontrado: 246,0$[M]^+$, 248,0 $[M+2]^+$.

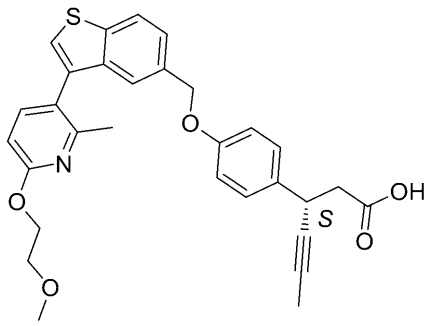
(B) 5-(2-Metoxietoxi)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó a partir de 3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente de reacción, a una temperatura de reacción de 85 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{24}BNO_4$: 293,17, encontrado: 294,1 $[M+H]^+$.

(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (3*S*)-etil-3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,2 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **49**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,17 - 4,20 (m, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 1H), 3,65 - 3,68 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 - 2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **50**



(A) A una solución de 2-metoxietan-1-ol (5,53 g, 72,8 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió NaH (60 % en peso en aceite mineral; 2,91 g, 72,8 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, una solución de 3-bromo-6-cloro-2-metilpiridina (5 g, 24,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió en forma de gotas. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 85 °C toda la noche. Después, la reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-6-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina (5,6 g, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_9H_{12}BrNO_2$: 246,10, encontrado: 246,0 $[M]^+$, 247,9 $[M+2]^+$.

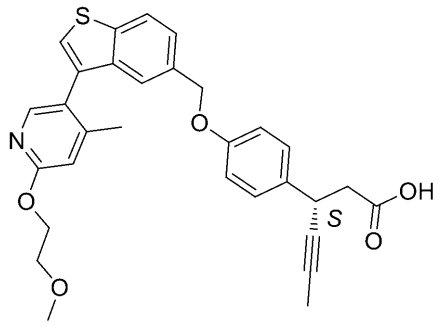
(B) 6-(2-Metoxietoxi)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó a partir de 3-bromo-6-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente de reacción a una temperatura de reacción de 85 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{24}BNO_4$: 293,17, encontrado: 294,3 $[M+H]^+$.

(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 6-(2-metoxietoxi)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,2 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **50**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(6-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,42 - 4,44 (m, 2H), 3,86 - 3,94 (m, 1H), 3,71 - 3,74 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **51**



(A) A una solución de 2-metoxietan-1-ol (1,82 g, 24 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió NaH (60 % peso en aceite mineral; 960 mg, 24 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y una solución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (2 g, 8 mmol) en THF (10 ml) se añadió en forma de gotas. Después, la mezcla se calentó a 80 °C toda la noche. Después, la reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-(2-metoxietoxi)-4-metilpiridina (1,2 g, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada para $C_9H_{12}BrNO_2$: 246,10, encontrado: 246,0 $[M]^+$, 248,0 $[M+2]^+$.

(B) 2-(2-Metoxietoxi)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-(2-metoxietoxi)-4-metilpiridina y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente de reacción a una temperatura de reacción de 85 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{24}BNO_4$: 293,17, encontrado: 294,1 $[M+H]^+$.

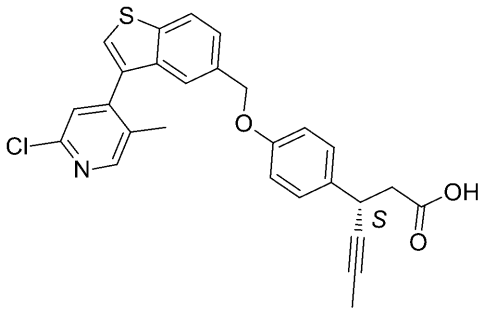
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-(2-metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(2-metoxietoxi)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,2 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(6-(2-metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (d, *J* =

1,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,41 - 4,44 (m, 2H), 3,89 - 3,94 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **52**



(A) (3-(2-Cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-5-metilpiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{12}ClNOS$: 289,78, encontrado: 290,0 $[M]^+$, 292,0 $[M+2]^+$.

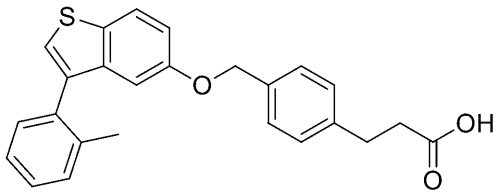
(B) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C en tolueno durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}ClNO_3S$: 504,04, encontrado: 504,1 $[M]^+$, 506,1 $[M+2]^+$.

(C) El ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **52**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, MeOH como solvente y una temperatura de reacción de 60 °C durante 2 horas. Para completar el procesamiento, la mezcla de reacción se filtró y se concentró, después se purificó directamente por medio de HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 % NH_4HCO_3) (65 – 75 %). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, *J* =8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 2,48 - 2,63 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{22}ClNO_3S$: 475,99, encontrado: 476,1 $[M]^+$, 478,1 $[M+2]^+$.

Ejemplo 53

Ácido 3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)propanoico,

Compuesto **53**



(A) Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (2 g, 10,81 mmol), etil prop-2-enoato (1,62 g, 16,18 mmol), P(*o*-tol)$_3$ (327 mg, 1,08 mmol), Pd(OAc)$_2$ (120 mg, 0,53 mmol) y trietilamina (3,26 g, 32,22 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (*E*)-etil 3-(4-formilfenil)acrilato (2 g, 91 %) como un líquido amarillo. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{12}O_3$: 204,22, encontrado: 205,1 $[M+H]^+$.

(B) Una mezcla de (*E*)-etil 3-(4-formilfenil)acrilato (2 g, 9,79 mmol), Pd/C (1 g, 10 % peso) y etanol (50 ml) se hidrogenó a 3,5 atmósferas durante 2 horas, y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante

se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-15 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar etil 3-(4-(hidroximetil)fenil)propanoato (1,54 g, 76 %) como un líquido incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{12}H_{16}O_3$: 208,25, encontrado: 191,0 $[M\text{-}OH]^+$.

(C) Etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-iloxi)metil)fenil)propanoato se preparó a partir de etil 3-(4-(hidroximetil)fenil)propanoato y 3-bromo-1-benzotiofen-5-ol (del Ejemplo 23C) según el Procedimiento general B, mediante el uso de PBu_3 y ADDP en tolueno como solvente (en lugar de THF) a una temperatura de 60 °C durante la noche. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,16 - 7,28 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,03 (dd, *J* = 6,9, 14,1 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

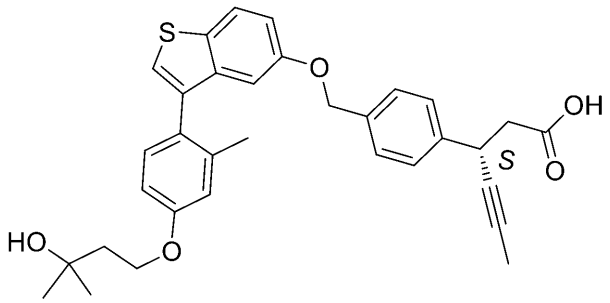
(D) Etil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-iloxi)metil)fenil)propanoato se preparó a partir de etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-iloxi)metil)fenil) y ácido 2-metilfenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{26}O_3S$: 430,56, encontrado: 431,3 $[M+H]^+$.

(E) El ácido 3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)propanoico (Compuesto **53**) se preparó a partir de etil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-iloxi)metil)fenil)propanoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a

temperatura ambiente durante toda la noche y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,13 - 7,36 (m, 8H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{25}H_{22}O_3S$: 402,51, encontrado: 401,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 54

Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **54**



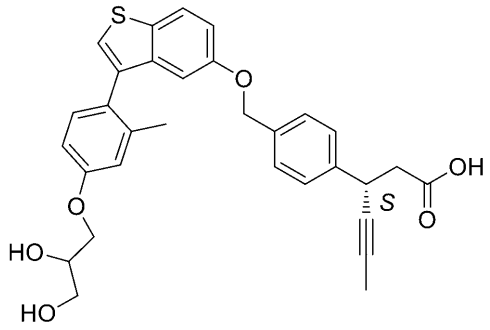
(A) Etil (3*S*)-3-[4-([[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil)fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-(4-[[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) y Ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_4S$: 484,61, encontrado: 485,3 $[M+H]^+$.

(B) Etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil)fenil]hex-4-inoato y 3-metilbutano-1,3-diol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PBu_3 (10 % en hexano) y ADDP en tolueno como solvente (en lugar de THF) a una temperatura de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{38}O_5S$: 570,74, encontrado: 571,5 $[M+H]^+$.

(C) El ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **54**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,76 - 7,78 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 6,79 - 6,94 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,02 - 4,13 (m, 1H), 2,59 - 2,76 (m, 2H), 2,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado: 541,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 55

Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **55**



(A) Etil (3*S*)-3-(4-[[(3-[4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 13B) y (3*S*)-etil 3-(4-(((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{36}H_{38}O_6S$: 598,75, encontrado 599,3 $[M+H]^+$.

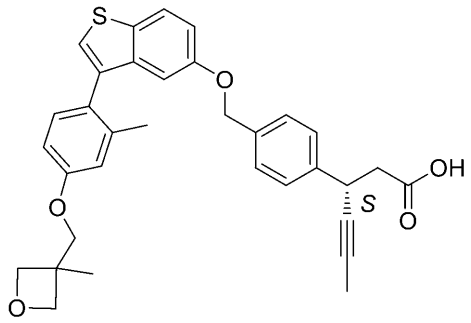
(B) Una solución de etil (3*S*)-3-(4-[[(3-[4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (200 mg, 0,33 mmol), THF (2 ml) y 2 N HCl (2 ml, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [acetato de etilo/éter de petróleo (0-50 %)] para proporcionar etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-

inoato (60 mg, 19 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_6S$: 558,68, encontrado 559,2 $[M+H]^+$.

(C) El ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **55**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 7,09 – 7,11 (m, 2H), 6,92 - 6,93 (m, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,97 – 5,02 (m, 1H), 4,64 – 4,69 (m, 1H), 3,93 – 4,07 (m, 2H), 3,89 – 3,92 (m, 1H), 3,81 – 3,85 (m, 1H), 3,47 - 3,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_6S$: 530,63, encontrado 529,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 56

Ácido (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-Metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoico, Compuesto **56**



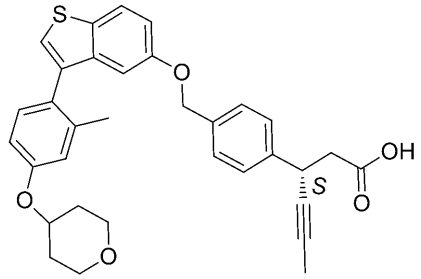
(A) Etil (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 14B) y etil (3*S*)-3-(4-[[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S$: 568,72, encontrado 569,2 $[M]^+$.

(B) Ácido (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-Metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoico (Compuesto **56**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 4H), 7,06 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,53 (d, *J* =

5,7 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S$: 540,67, encontrado 541,2 $[M+H]^+$, 558,2 $[M+NH_3]^+$.

Ejemplo 57

Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **57**

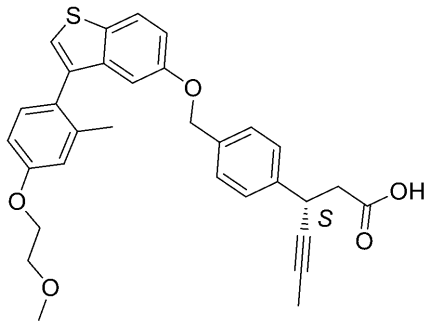


(A) Etil (3*S*)-3-[4-[([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 15B) y etil (3*S*)-3-(4-[[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_5S$: 568,72, encontrado 569,4 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **57**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. El residuo que se obtuvo se purificó parcialmente por cromatografía en gel de sílice [EtOAc/éter de petróleo (50-75 %). Una purificación adicional se llevó a cabo por medio de una HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un eluente isocrático de acetonitrilo/agua (0,05 % TFA) (71 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,70 – 4,55 (m, 1H), 4,00 – 4,09 (m, 1H), 3,89 – 3,92 (m, 2H), 3,52 – 3,59(m, 2H), 2,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,96 - 2,04 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,63 - 1,70(m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_5S$: 540,67, encontrado 539,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 58

Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico, Compuesto **58**



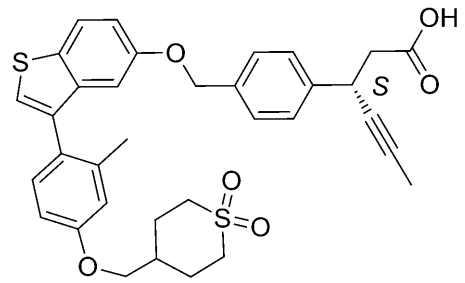
(A) Etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 16B) y etil (3*S*)-3-(4-[[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado 543,2 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **58**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 – 7,42 (m, 4H), 7,09 – 7,13 (m, 2H), 6,81 – 6,94 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,14 – 4,17 (m, 2H), 3,92 – 4,01 (m, 1H), 3,68 –

3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S$: 514,63, encontrado 513,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 59

Ácido (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)oxi)metil]fenil}hex-4-inoico, Compuesto **59**



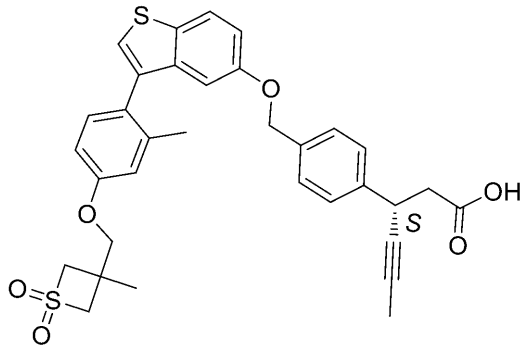
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil)fenil]hex-4-inoato (del Ejemplo 54A) y (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tian-4-il)metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (del Ejemplo 17A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17B a una temperatura de reacción de 60 °C. LC/MS: masa calculada para $C_{36}H_{38}O_6S_2$: 630,81, encontrado 631,5 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil}-1-benzotiofen-5-il)oxi)metil]fenil}hex-4-inoico, (Compuesto **59**) se preparó

a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 -7,37 (m, 5H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 6,72 - 6,89 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,99 - 3,23 (m, 4H), 2,62 - 2,65 (m, 2H), 2,25 - 2,29 (m, 2H), 2,08 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 2,04 (m, 5H), 1,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_6S_2$: 602,76, encontrado: 601,1 $[M]^-$.

Ejemplo 60

Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, Compuesto **60**



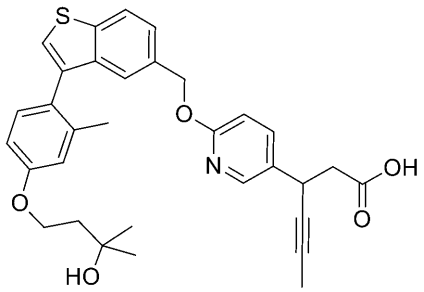
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-(((3-(2-metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-

metil-3-[3-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]-tietano-1,1-dióxido (del Ejemplo 18C) y etil (3*S*)-3-(4-[[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)oxi]metil]fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 23F) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{36}O_6S_2$: 616,79, encontrado 617,4 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico, (Compuesto **60**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-(((3-(2-metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de una HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05 % NH_4HCO_3) (30- 95 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 – 7,36 (m, 4H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,21 – 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,97 - 4,09 (m, 3H), 2,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{32}O_6S_2$: 588,73, encontrado 587,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 61

Ácido 3-[6-([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico, Compuesto **61**



(A) A una solución de (3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metanol (1,0 g, 4,11 mmol) (del Ejemplo 1A) en DCM (20 ml) y DMF (1 ml) se añadió tribromuro de fósforo (1 ml, 10,6 mmol) en forma de gotas, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-5-(bromometil)-1-benzotiofeno (1,1 g, 87 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente, sin purificación adicional.

(B) Una mezcla de 3-bromo-5-(bromometil)-1-benzotiofeno (1,1 g, 3,59 mmol), etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (880 mg, 3,77 mmol) (del Ejemplo 45E) y Ag_2CO_3 (0,79 g, 2,86 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se

purificó directamente por cromatografía en gel de sílice [EtOAc/éter de petróleo (0-11 %) para proporcionar etil 3-[6-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoato (950 mg, 58 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada para $C_{22}H_{20}BrNO_3S$: 458,37, encontrado 458,2 $[M]^+$, 460,2 $[M+2]^+$.

(C) Etil 3-(6-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de etil 3-[6-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoato y ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado 486,2 $[M+H]^+$.

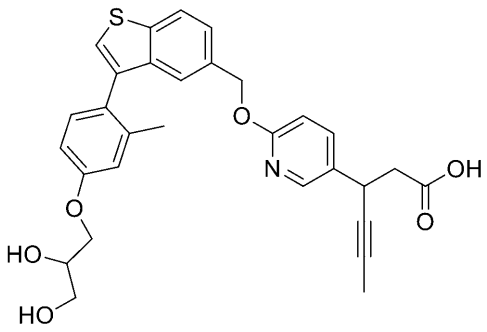
(D) Etil 3-[6-([3-[4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato se preparó a partir de etil 3-(6-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il)hex-4-inoato y 3-metilbutano-1,3-diol según el Procedimiento general B, mediante el uso de PBu_3 y ADDP con tolueno como disolvente, y una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{37}NO_5S$: 571,73, encontrado: 572,2 $[M+H]^+$.

(E) El ácido 3-[6-([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico, (Compuesto **61**) se preparó a partir de etil 3-[6-([3-[4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH

en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de una HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05 % NH_4HCO_3) (35- 75 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,84 – 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 2,61 - 2,63 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado 544,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

Ácido 3-(6-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **62**



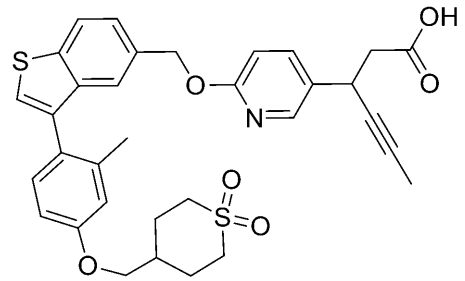
(A) Una mezcla de etil 3-(6-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il)hex-4-inoato (200 mg, 0,41 mmol) (del Ejemplo 61C), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (235 mg, 0,82 mmol) y Cs_2CO_3 (269 mg, 0,83 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Después se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [acetato de etilo/éter de petróleo (0-20 %)] para proporcionar 3-[6-[(3-[4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il)metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoato (100 mg, 41 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{37}NO_6S$: 599,74, encontrado 600,4 $[M+H]^+$.

(B) Una mezcla de etil 3-[6-[(3-[4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il)metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoato (100 mg, 0,17 mmol), THF (2 ml) y una solución acuosa de HCl (2 ml, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [acetato de etilo/éter de petróleo (0-20 %)] para proporcionar etil 3-[6-([3-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato (70 mg, 75 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_6S$: 559,67, encontrado 560,3 $[M+H]^+$.

(C) El ácido 3-(6-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **62**) se preparó a partir de etil 3-[6-([3-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,05 – 4,08 (m, 1H), 3,94 – 4,04 (m, 1H), 3,85 – 3,93 (m, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,53 – 2,58 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_6S$: 531,62, encontrado 532,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

Ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **63**

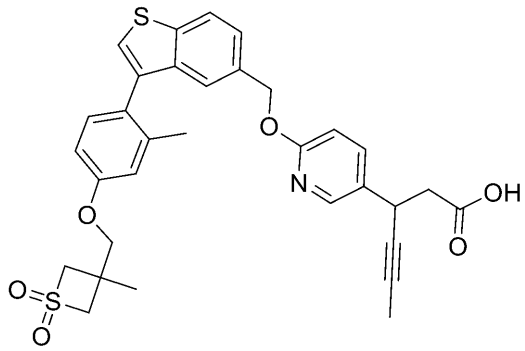


(A) Etil 3-(6-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de etil 3-(6-[[3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 61C) y (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tian-4-il)metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (del Ejemplo 17A) según el procedimiento descrito para el Ejemplo 17B, a una temperatura de reacción de 60 °C. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{37}NO_6S_2$: 631,80, encontrado 632,3 $[M+H]^+$.

(B) El ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **63**) se preparó a partir de etil 3-(6-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,25 - 12,40 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz,1H), 7,64(s, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 3H), 3,19 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,78 - 1,85 (m, 5H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{33}NO_6S_2$: 603,75, encontrado 604,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, Compuesto **64**



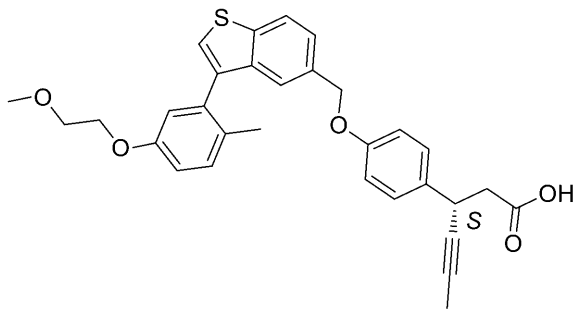
(A) Etil 3-(6-((3-(2-metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de etil 3-[6-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoato (del Ejemplo 61B) y 3-metil-3-[3-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]-tietano-1,1-dióxido (del Ejemplo 18C) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{35}NO_6S_2$: 617,77, encontrado 618,2 $[M+H]^+$.

(B) El ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **64**) se preparó a partir de etil 3-(6-((3-(2-metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el

Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de una HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05 % NH_4HCO_3) (35- 65 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,17 - 4,26 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,93 - 4,06 (m, 3H), 2,51 - 2,73 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{31}NO_6S_2$: 589,72, encontrado 588,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 65

Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, Compuesto **65**



(A) 2-Bromo-4-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno se preparó a partir de 3-bromo-4-metilfenol y 1-bromo-2-metoxietano según el Ejemplo descrito en el Ejemplo 16A. GC/MS: masa calculada para $C_{10}H_{13}BrO_2$: 244,01, encontrado: 244,1 $[M]^+$, 246,1 $[M+2]^+$.

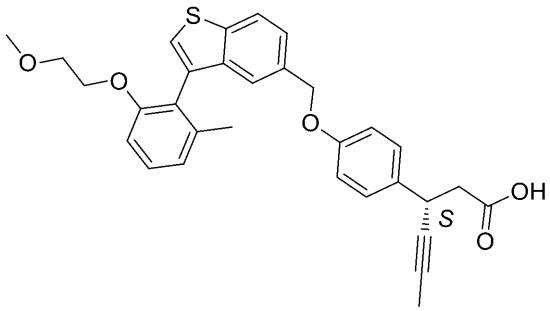
(B) 2-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 2-bromo-4-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 4,11 - 4,14 (m, 2H), 3,72 - 3,75 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

(C) Etil (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil]hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y 2-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 6,86 - 6,90 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,05 - 4,13 (m, 4H), 3,73 - 3,76 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 3H).

(D) El ácido (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, (Compuesto **65**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. La purificación adicional del producto se llevó a cabo por cromatografía en gel de sílice [EtOAc/éter de petróleo (1:1)]. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 3H), 6,90 - 6,96 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,07 - 4,09 (m, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,76 (s,3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S$: 514,63, encontrado 515,2 $[M+H]^+$, 537,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 66

Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, Compuesto **66**



(A) 2-Bromo-3-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno se preparó a partir de 2-bromo-3-metilfenol y 1-bromo-2-metoxietano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16A. GC/MS: masa calculada para $C_{10}H_{13}BrO_2$: 244,01, encontrado: 244,1 $[M]^+$, 246,1 $[M+2]^+$.

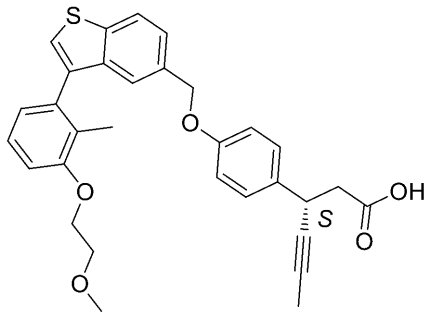
(B) [3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metanol se preparó a partir de 2-bromo-3-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno y [3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzotiofen-5-il]metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $Pd(OAc)_2$ como el catalizador de paladio, P(*o*-Tol)$_3$ como un ligando adicional (0,1 eq) y DME como solvente, a 100 °C durante la noche. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,15 - 5,17 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,28 - 3,39 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

(C) Etil (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de [3-[2-(2-metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado: 543,2 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico (Compuesto **66**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C, durante la noche, y solución acuosa saturada de NH_4Cl para la acidificación de la reacción. Después del procesamiento extractivo (EtOAc), la purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en gel de sílice [DCM/ MeOH (11:1)]. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 4H), 6,89 - 6,99 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,89 - 4,01 (m, 3H), 3,22 - 3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S$: 514,63, encontrado: 515,2 $[M+H]^+$, 537,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 67

Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, Compuesto **67**



(A) 1-Bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno se preparó a partir de 3-bromo-2-metilfenol y 1-bromo-2-metoxietano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16A. GC/MS: masa calculada para $C_{10}H_{13}BrO_2$: 244,01, encontrado: 244,0 $[M]^+$, 246,0 $[M+2]^+$.

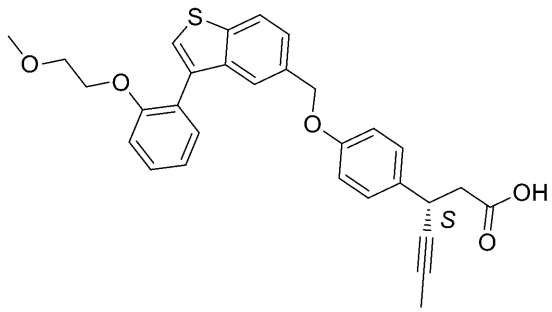
(B) 2-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno y bis(pinacolato)diboro según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, KOAc en lugar de K_2CO_3 y DMSO como solvente a una temperatura de reacción de 90 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,93 (m, 1H), 4,09 – 4,12 (m, 2H), 3,75 – 3,78 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

(C) Etil (3*S*)-3-[4-([3-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de 2-[3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y etil (3*S*)-3-[4-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil]hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{34}O_5S$: 542,69, encontrado: 543,2 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico (Compuesto **67**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([3-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH y se añadió 1 N HCl para la reacción de acidificación. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,28 (m, 3H), 7,04 – 7,07 (m, 1H), 6,85 – 6,90 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,15 – 4,18 (m, 2H), 3,89 – 3,95 (m, 1H), 3,71 – 3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,36 – 2,44 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{30}O_5S$: 514,63, encontrado: 515,2 $[M+H]^+$, 537,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 68

Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, Compuesto **68**



(A) Etil (3*S*)-3-[4-([[3-(2-hidroxifenil)-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil)fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[(3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metoxi]fenil]hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido (2-hidroxifenil)borónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio, Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 y una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 1,8, 6,6 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,04 - 4,13 (m, 3H), 2,64 - 2,72 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,19 - 1,28 (m, 3H).

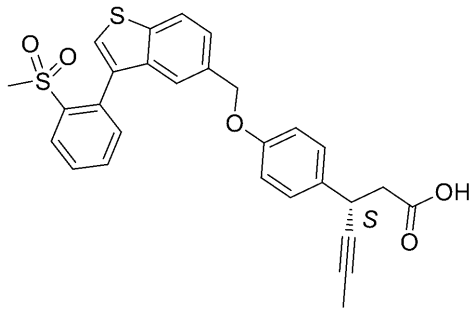
(B) Etil (3*S*)-3-[4-[([3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-([[3-(2-hidroxifenil)-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil)fenil]hex-4-inoato y 1-bromo-2-metoxietano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16A. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{32}O_5S$: 528,66, encontrado: 546,2 $[M+NH_3]^+$.

(C) El ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico, (Compuesto **68**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-[4-[([3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 3H), 7,18 - 7,26 (m, 3H), 7,05 - 7,09

(m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,91 - 3,93 (m, 1H), 3,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,49 - 2,51 (m, 2H), 1,76 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_5S$: 500,61, encontrado: 501,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

Ácido (3*S*)-3-(4-[[3-(2-Metanesulfonilfenil)-1-benzotiofen-6-il]metoxi]fenil)hex-4-inoico, Compuesto **69**



(A) [3-(2-Metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metanol se preparó a partir de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) y 1-bromo-2-metanosulfonilbenceno según el Procedimiento general A, mediante el uso de $Pd(OAc)_2$ como el catalizador de paladio, P(*o*-Tol)$_3$ como un ligando adicional (0,1 eq) y DME como solvente, a 100 °C durante 2 horas. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{14}O_3S_2$: 318,41, encontrado: 301,0 $[M-OH]^+$.

(B) Etil (3*S*)-3-(4-[[3-(2-metanesulfonilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de [3-(2-metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metanol y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de Bu_3P, ADDP y tolueno como solvente (en lugar de THF) a una temperatura de reacción de 50 °C durante 2 horas. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_5S_2$: 532,67, encontrado: 533,2 $[M+H]^+$, 555,2 $[M+Na]^+$.

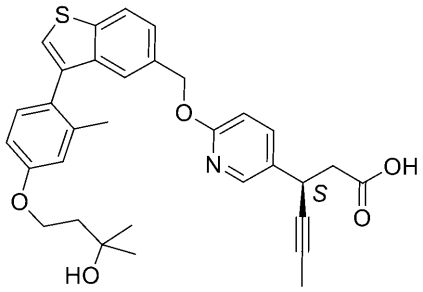
(C) El ácido (3*S*)-3-(4-[[3-(2-Metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-6-il]metoxi]fenil)hex-4-inoico, (Compuesto **69**) se preparó a partir de etil (3*S*)-3-(4-[[3-(2-metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-5-il]metoxi]fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,84 (m, 3H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,96 - 3,98 (m, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 5H), 1,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_5S_2$: 504,62, encontrado: 505,1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 70 y 71

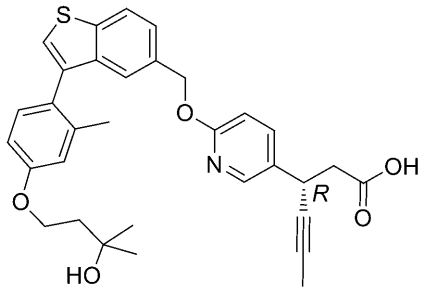
Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **70**)

y

ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **71**)



Compuesto **70**



Compuesto **71**

(A) Una resolución enantiomérica de ácido (3*RS*)-3-(6-((3-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **61**) se realizó mediante una cromatografía quiral sobre una columna ChiralPak AS-H 5 µ (2 x 25 cm) mediante el uso de una fase móvil isocrática [hexano (0,1 % HOAc) / EtOH (85:15); 20 ml/min] para proporcionar ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **70**) (RT = 9,0 min) y ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico, (Compuesto **71**) (RT = 12,5 min).

(Compuesto **70**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,61 - 2,73 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{37}NO_5S$: 571,73, encontrado: 572,2 $[M+H]^+$. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 541,9 $[M-H]^-$.

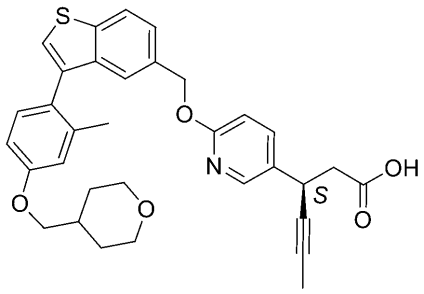
(Compuesto **71**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,61 - 2,73 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{37}NO_5S$: 571,73, encontrado: 572,2 $[M+H]^+$. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 542,1 $[M-H]^-$.

Ejemplos 72 y 73

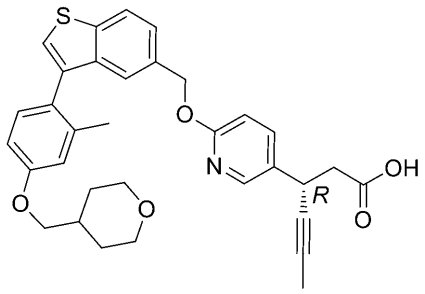
Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **72**)

y

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **73**)



Compuesto **72**



Compuesto **73**

(A) [3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metanol se preparó a partir de (3-bromo-1-benzotiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 1A) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (del Ejemplo 15B) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{21}H_{22}O_3S$: 354,46, encontrado 337,2 $[M\text{-}OH]^+$.

(B) A una solución de [3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metanol (240 mg, 0,68 mmol) en DCM (20 ml) se añadió PBr3 (0,16 ml, 1,7 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 11 %) para proporcionar 4-[4-[5-(bromometil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoxi]oxano (140 mg, 50 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente sin caracterización.

(C) Una mezcla de 4-[4-[5-(bromometil)-1-benzotiofen-3-il]-3-metilfenoxi]oxano (240 mg, 0,58 mmol), etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (237 mg, 1,02 mmol) (del Ejemplo 45E) y Ag_2CO_3 (150 mg, 0,54 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice [EtOAc/[éter de petróleo (14 %) proporcionó etil 3-[6-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato (80 mg, 24 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{35}NO_5S$: 569,71, encontrado 570,4 $[M+H]^+$.

(D) El ácido 3-[6-([3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico, se preparó a partir de etil 3-[6-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. El producto precipitó directamente después de la acidificación y se aisló por filtración. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{31}NO_5S$: 541,66, encontrado 542,2 $[M+H]^+$.

(E) Una resolución enantiomérica de ácido 3-[6-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico se realizó mediante una cromatografía quiral en una columna ChiralPak AS-H 5 µ (2 x 25 cm) mediante el uso de una fase móvil isocrática [hexano (0,1 % HOAc)/EtOH

(70:30); 20 ml/min] para proporcionar ácido (3*S*)-3-[6-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico (Compuesto **72**) (RT = 6 min) y ácido (3*R*)-3-[6-([3-[2-metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico (Compuesto **73**) (RT = 9 min).

(Compuesto **72**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,20 - 12,60 (br. m, 1 H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 1H), 3,85 -3,89 (m, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H),1,95 - 2,05 (m, 5H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{31}NO_5S$: 541,66, encontrado: 542,1 $[M+H]^+$.

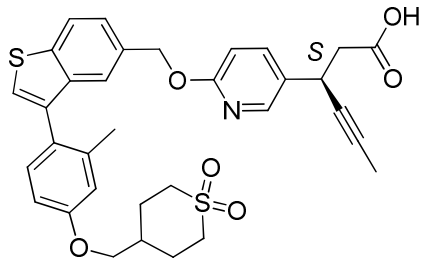
(Compuesto **73**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,20 - 12,60 (br. m, 1 H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 1H), 3,85 -3,89 (m, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H),1,95 - 2,05 (m, 5H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{31}NO_5S$: 541,66, encontrado: 540,1 $[M-H]^-$.

Ejemplos 74 y 75

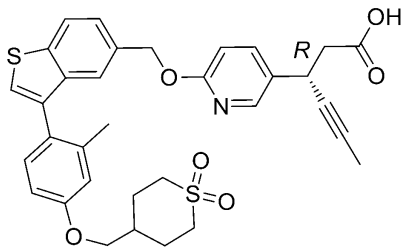
Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **74**)

y

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **75**)



Compuesto **74**



Compuesto **75**

Una resolución enantiomérica de ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il) hex-4-inoico (Compuesto **63**) se realizó mediante una cromatografía quiral sobre una columna ChiralPak AS-H 5 µ (2 x 25 cm) mediante el uso de una fase móvil isocrática [hexano (0,1 % HOAC)/EtOH (50:50); 18 ml/min] para proporcionar ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)

hex-4-inoico (Compuesto **74**) (RT = 16 min) y ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **75**) (RT = 22 min).

(Compuesto **74**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,51(m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 3H), 3,19 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,78 - 1,85 (m, 5H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{33}NO_6S_2$: 603,75, encontrado: 604,1 $[M+H]^+$.

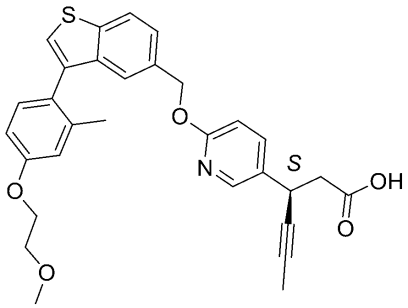
(Compuesto **75**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,51(m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 3H), 3,05 - 3,33 (m, 4H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,78 - 1,85 (m, 5H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{33}NO_6S_2$: 603,75, encontrado: 604,1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 76 y 77

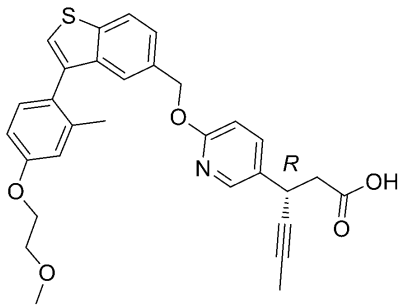
Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **76**)

y

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **77**)



Compuesto **76**



Compuesto **77**

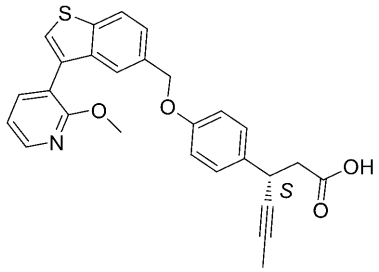
Una resolución enantiomérica de ácido 3-(6-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **47**) se realizó mediante una cromatografía quiral en una columna ChiralPak AS-H 5 µ (2 x 25 cm) mediante el uso de una fase móvil isocrática [hexano (0,1 % HOAc)/EtOH (85:15); 20 ml/min] para proporcionar ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **76**) (RT = 8 min) y ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **77**) (RT = 13,5 min).

(Compuesto **76**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 - 4,17 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,64 (dd, *J* = 2,1, 7,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 514,1 $[M-H]^-$.

(Compuesto **77**): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 - 4,17 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,64 (dd, *J* = 2,1, 7,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 514,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 78

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **78**)



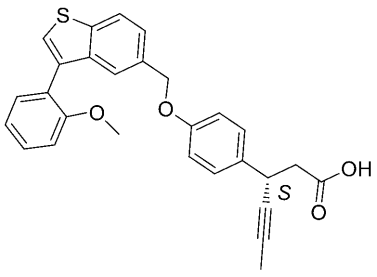
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de

K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado: 486,2 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **78**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,22 (br. s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_4S$: 457,54, encontrado: 458,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **79**)

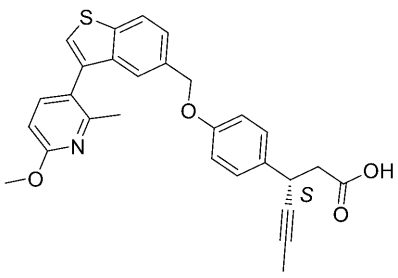


(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 2-metoxifenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{28}O_4S$: 484,61, encontrado: 502,1 $[M+NH_4]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **79**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metoxifenil)-benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (t, *J* =7,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_4S$: 456,55, encontrado: 479,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 80

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **80**)



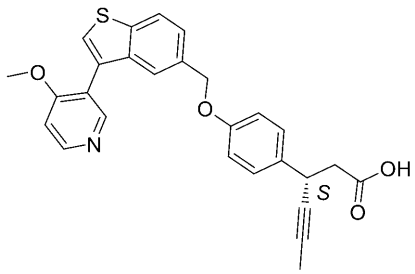
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_4S$: 499,62, encontrado: 522,2 $[M+Na]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **80**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,22 (br. s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),7,46 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,90 - 3,94 (m,

4H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{25}NO_4S$: 471,57, encontrado: 472,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **81**)



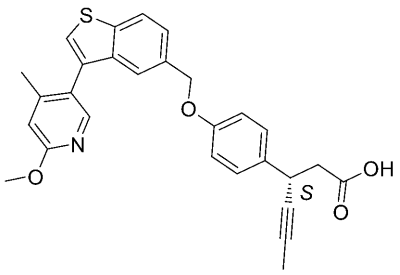
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 4-metoxipiridin-3-ilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado: 486,4 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **81**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el

Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. s, 1H), 8,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,51 - 2,59 (m, 2H), 1,76 (d, J = 2,4 Hz, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_4S$: 457,54, encontrado: 456,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 82

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **82**)



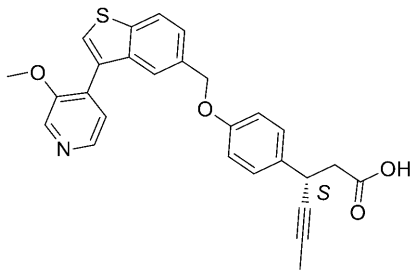
(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilborónico según el Procedimiento general A,

mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_4S$: 499,62, encontrado: 500,1 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **82**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, a 40 °C durante la noche y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{25}NO_4S$: 471,57, encontrado: 472,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **83**)

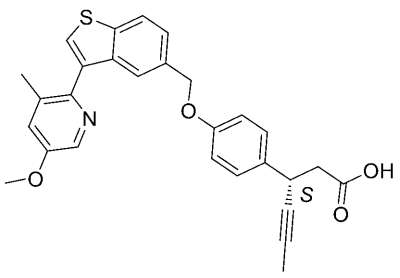


(A) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(3-metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (del Ejemplo 11E) y ácido 3-metoxipiridin-4-ilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado: 486,4 $[M+H]^+$.

(B) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **83**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(3-metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,13 (m, 2H), 7,81 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,93 - 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_4S$: 457,54, encontrado: 458,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **84**)



(A) A una solución enfriada en hielo de 6-bromo-5-metilpiridin-3-ol (500 mg, 2,66 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (60 % en peso; 160 mg, 4,0 mmol) en forma de porciones y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió CH_3I (755 mg, 5,32 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía de gel de sílice (0-10 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-metoxi-3-metilpiridina (400 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada para C_7H_8BrNO: 202,05, encontrado: 202,0, 204,0 $[M, M+2]^+$.

(B) (3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-5-metoxi-3-metilpiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el

catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{15}NO_2S$: 285,36, encontrado: 286,1 $[M+H]^+$.

(C) 2-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxi-3-metilpiridina se preparó a partir de (3-(5-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{14}ClNOS$: 303,81, encontrado: 304,1 $[M]^+$.

(D) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(5-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxi-3-metilpiridina y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_4S$: 499,62, encontrado: 500,1 $[M+H]^+$.

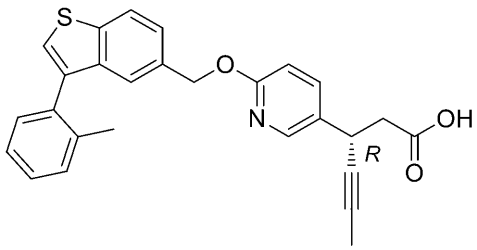
(E) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **84**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(5-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, a 40 °C durante la noche y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,90 - 3,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H),

2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{25}NO_4S$: 471,57, encontrado: 472,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

Ácido (3*R*)-3-[6-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoico

(Compuesto **85**)



(A) Una resolución enantiomérica de etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 45E) se realizó mediante cromatografía quiral fluida supercrítica en una columna ChiralPak AS-H 5 µ (2 x 25 cm) mediante el uso de una fase móvil isocrática [EtOH (0,2 % DEA)/CO_2 (50:50); 170 g/min] para proporcionar (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (RT = 4,15 min) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,47 - 7,55 (m, 2H), 6,59 (d *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,19 (m, 2H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 2,70 (dd, *J* = 7,5, 15,3 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 7,5, 15,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,25 - 1,27 (m, 3H) y (3*S*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (RT = 5,97 min).

(B) A una solución enfriada en hielo de 5-hidroximetil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno (del Ejemplo 1B) (200 mg, 0,79 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (2 ml) se añadió tribromuro de fósforo (148 µl, 1,57 mmol) en forma de gotas. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se neutralizó a pH 6-7 con la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ 1 M, y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-bromometil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno crudo, el cual se usó directamente sin purificación adicional.

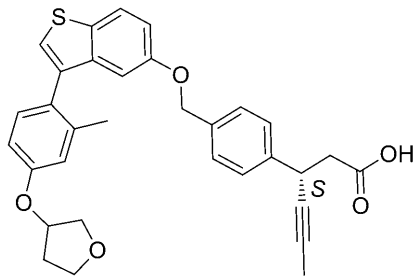
(C) A una solución de 5-bromometil-3-(2-metilfenil)benzo[b]-tiofeno de la etapa anterior, en tolueno (10 ml) se añadió (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (170 mg, 0,73 mmol) y Ag_2CO_3 (434 mg, 1,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche. Después se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-20 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3*R*)-etil 3-(6-((3-(2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato (80 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_3S$: 469,60, encontrado: 470,3 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **85**) se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(2-

metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,01 - 8,09 (m, 2H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 5H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,40 - 2,50 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_3S$: 441,54, encontrado: 442,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

Ácido (3*S*)-3-[4-[([3-[2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico (Compuesto **86**)



(A) 3-(4-Bromo-3-metilfenoxi)tetrahidrofurano se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol y 3-hidroxitetrahidrofurano según el Procedimiento general B, mediante el uso de PPh_3 y DEAD. LC/MS: masa calculada para $C_{11}H_{13}BrO_2$: 257,12, encontrado 257,1, 259,1 $[M, M+2]^+$.

(B) (3-(2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(4-bromo-3-metilfenoxi)tetrahidrofurano y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{20}H_{20}O_3S$: 340,44, encontrado: 323,1 $[M\text{-}OH]^+$.

(C) 3-(4-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidrofurano se preparó a partir de (3-(2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D. LC/MS: masa calculada para $C_{20}H_{19}ClO_2S$: 358,88, encontrado: 359,1 $[M]^+$.

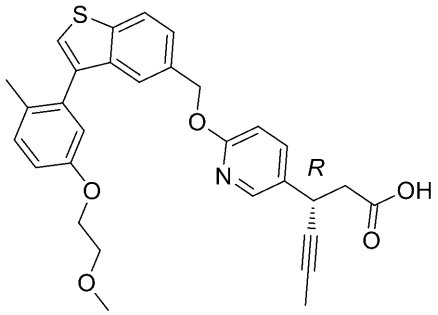
(D) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-(4-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenoxi)tetrahidrofurano y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; Cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{34}O_5S$: 554,70, encontrado: 572,1 $[M+NH_4]^+$.

(E) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **86**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de

reacción de 35 °C durante la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,23 (br. m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 5,06 - 5,10 (m, 1H), 3,74 - 3,96 (m, 5H), 2,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97 - 2,05 (m, 1H) 1,77 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{30}O_5S$: 526,64, encontrado: 527,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **87**)



(A) 3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído se preparó a partir de 2-bromo-4-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno (del Ejemplo 65A) y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento

general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{19}H_{18}O_3S$: 326,41, encontrado: 327,0 $[M+H]^+$.

(B) (3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carbaldehído según el Procedimiento general F. LC/MS: masa calculada para $C_{19}H_{20}O_3S$: 428,43, encontrado: 311,1 $[M-OH]^+$.

(C) 5-(Bromometil)-3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de (3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85B y se usó directamente en la siguiente reacción.

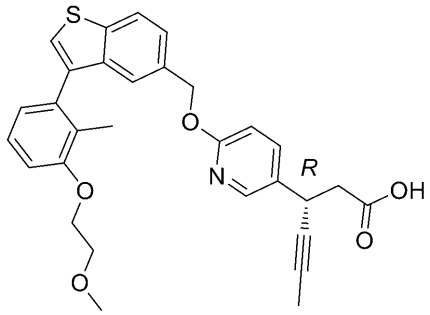
(E) (3*R*)-Etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(bromometil)-3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno y ácido (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 85A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85C. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,1 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura

ambiente, toda la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,07 - 4,10 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 3,63 - 3,66 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,59 - 2,65 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (d, J = 2,1 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 516,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **88**)



(A) (3-(3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-3-(2-metoxietoxi)-1-metilbenceno (del Ejemplo 67A) y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$

como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{19}H_{20}O_3S$: 428,43, encontrado: 311,1 $[M\text{-}OH]^+$.

(B) 5-(Bromometil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno se preparó a partir de (3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85B y se usó directamente en la siguiente reacción.

(C) (3*R*)-Etil 3-(6-((3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(bromometil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno y (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 85A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85C. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 543,67, encontrado: 544,1 $[M+H]^+$.

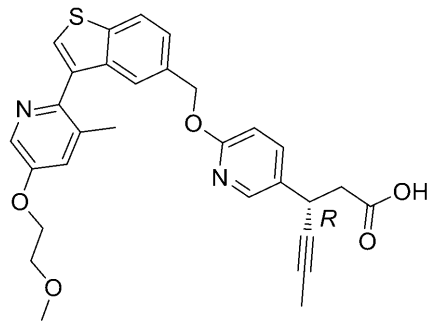
(D) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 2H), 3,96 - 4,01 (m, 1H), 3,71 - 3,74 (m,

2H), 3,35 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).

LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 515,62, encontrado: 514,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 89

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **89**)



(A) 2-(5-(Bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridina se preparó a partir de (3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 48B) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85B y se usó directamente en la siguiente reacción.

LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{18}BrNO_2S$: 392,31, encontrado: 392,2, 394,2 $[M, M+2]^+$.

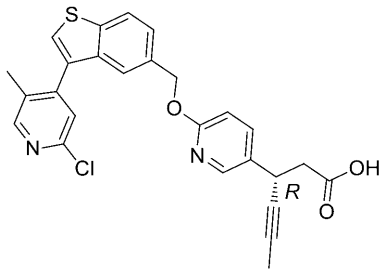
(B) (3*R*)-Etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(5-(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridina y (3*R*)-etil

3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 85A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85C. LC/MS: masa calculada para $C_{32}H_{33}NO_5S$: 544,66, encontrado: 545,3 $[M+H]^+$.

(C) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,25 (br. m, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,25 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,99 - 4,00 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,65 - 2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_5S$: 516,61, encontrado: 517,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **90**)



(A) (3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-5-metilpiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{12}ClNOS$: 289,78, encontrado: 290,0, 292,0 $[M, M+2]^+$.

(B) 2-Cloro-4-(5-(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metilpiridina se preparó a partir de (3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85B y se usó directamente en la siguiente reacción.

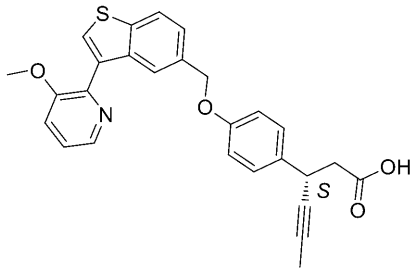
(C) (3*R*)-Etil 3-(6-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-cloro-4-(5-(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metilpiridina y (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 85A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85C. LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{25}ClN_2O_3S$: 505,03, encontrado: 505,2, 507,2 $[M, M+2]^+$.

(D) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(2-

cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,28 (br. s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* =1,8, 7,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{26}H_{21}ClN_2O_3S$: 476,98, encontrado: 477,1, 479,1 [M, M+2]$^+$.

Ejemplo 91

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **91**)



(A) (3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-3-metoxipiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento

general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 a una temperatura de reacción de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{13}NO_2S$: 271,33, encontrado: 272,1 $[M+H]^+$.

(B) 2-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metoxipiridina se preparó a partir de (3-(3-metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{12}ClNOS$: 289,78, encontrado: 290,0 $[M]^+$.

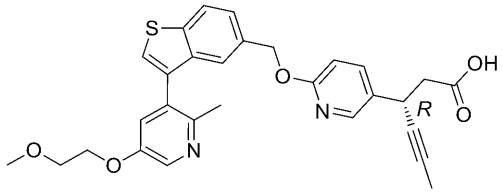
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(3-metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metoxipiridina y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; Cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{27}NO_4S$: 485,59, encontrado: 486,1 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **91**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(3-metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, a una temperatura de reacción de 30 °C durante la noche y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Se realizó una purificación adicional mediante HPLC en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (0,5 %

NH_4HCO_3) (55–75 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 1,74 (s, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{23}NO_4S$: 457,54, encontrado: 458,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **92**)



(A) (3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina (del Ejemplo 49A) y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{19}NO_3S$: 329,41, encontrado: 330,0 $[M+H]^+$.

(B) 3-(5-(Bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina se preparó a partir de (3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85B y se usó directamente en la siguiente reacción. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{18}BrNO_2S$: 392,41, encontrado: 391,9, 393,9 $[M, M+2]^+$.

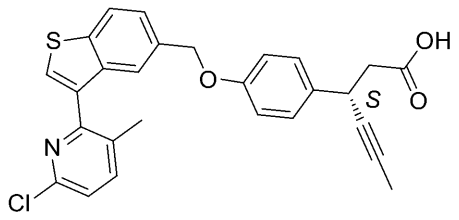
(C) (3*R*)-Etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato se preparó a partir de 3-(5-(bromometil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridina y (3*R*)-etil 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoato (del Ejemplo 85A) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 85C. LC/MS: masa calculada para $C_{31}H_{32}N_2O_5S$: 544,66, encontrado: 545,1 $[M+H]^+$.

(D) El ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (Compuesto **92**) se preparó a partir de (3*R*)-etil 3-(6-((3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, una temperatura de reacción de 35 °C durante la noche y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,09 - 8,11 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,17 - 4,20 (m, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 3,65 - 3,68 (m, 2H), 3,30

(s, 3H), 2,63 - 2,66 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{28}N_2O_5S$: 516,61, encontrado: 517,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil) hex-4-inoico (Compuesto **93**)



(A) (3-(6-Cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol se preparó a partir de 2-bromo-6-cloro-3-metilpiridina y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (del Ejemplo 41A) según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{12}ClNOS$: 289,78, encontrado: 290,0, 292,0 $[M, M+2]^+$.

(B) 6-Cloro-2-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilpiridina se preparó a partir de (3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D, y se usó directamente en la siguiente etapa.

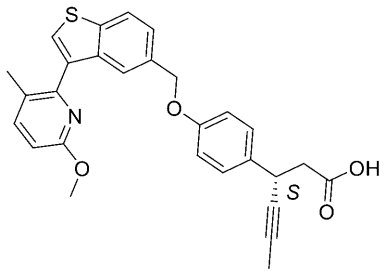
(C) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 6-cloro-2-(5-

(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilpiridina y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E, mediante el uso de K_2CO_3 en lugar de Cs_2CO_3, DMF como solvente en lugar de MeCN y una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}ClNO_3S$: 504,04, encontrado: 504,1 $[M]^+$.

(D) El ácido 3-(4-((3-(6-Cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **93**) se preparó a partir de (3S)-etil 3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. Una purificación adicional se realizó mediante cromatografía instantánea de fase reversa en cartucho Agela Technologies C18, (120 g, 20-35 µ, 100 Å) mediante el uso de un gradiente acetonitrilo/agua (35–90 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,22 (br. s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 0,8, 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,89 - 3,96 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{22}ClNO_3S$: 475,99, encontrado: 475,9 $[M]^+$.

Ejemplo 94

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **94**)



(A) Una mezcla de (3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (300 mg, 1,04 mmol, del Ejemplo 93A), DMSO (10 ml) y metóxido sódico en metanol (4 ml) se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metilpiridin-2-ol crudo como un aceite negro, el cual se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS: masa calculada para $C_{15}H_{13}NO_2S$: 271,33, encontrado: 272,0 $[M+H]^+$.

(B) A una mezcla de 6-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-5-metilpiridin-2-ol (340 mg, 1,25 mmol) y Ag_2CO_3 (1,04 g, 3,76 mmol), en tolueno (10 ml), se añadió iodometano (0,53 g, 3,76 mmol). Después de agitar durante la noche a 45 °C, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión

reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía de gel de sílice se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar (3-(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol (121 mg, 28 %), como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{16}H_{15}NO_2S$: 285,36, encontrado: 286,0 $[M+H]^+$.

(C) 2-(5-(Clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-6-metoxi-3-metilpiridina se preparó a partir de (3-(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metanol según el Procedimiento general D, y se usó directamente.

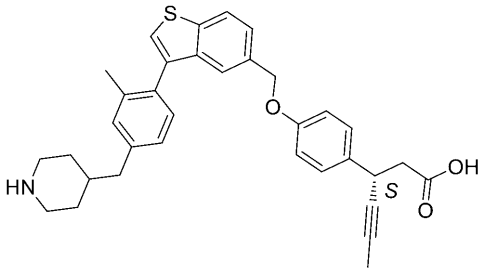
(D) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 2-(5-(clorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-6-metoxi-3-metilpiridina y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general E. LC/MS: masa calculada para $C_{30}H_{29}NO_4S$: 499,62, encontrado: 500,3 $[M+H]^+$.

(F) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **94**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, EtOH en lugar de MeOH, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95

(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 6,88 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,57 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{25}NO_4S$: 471,57, encontrado: 472,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **95**)



(A) Metil 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxilato se preparó a partir de metil 3-bromobenzo[b]tiofeno-5-carboxilato y ácido 4-hidroxi-2-metilfenilborónico según el Procedimiento general A, mediante el uso de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ como el catalizador de paladio y TEA en lugar de K_2CO_3 y EtOH como solvente a una temperatura de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{17}H_{14}O_3S$: 298,36, encontrado: 299,0, $[M+H]^+$.

(B) A una solución de metil 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxilato (3,9 g, 13,1 mmol) y piridina (3,10 g, 39,2 mmol) en DCM (50 ml), se añadió Tf_2O (5,53 g, 19,6 mmol) en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para proporcionar metil 3-(2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxilato (5,0 g, 80 %), como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{18}H_{13}F_3O_5S_2$: 430,42, encontrado: 431,1 $[M+H]^+$.

(C) 9-Borabiciclo[3,3.1]nonano (solución 0,5 M en THF; 20,5 ml, 10,25 mmol) se añadió a *tert*-butil 4-metilenopiperidina-1-carboxilato (2,02 g, 10,24 mmol) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadieron metil 3-(2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)benzo[b]tiofene-5-carboxilato (4 g, 9,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (22,7 mg, 0,028 mmol), K_2CO_3 (12,8 g, 92,75 mmol), DMF (40 ml) y H_2O (4 ml), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante otras 3 horas adicionales. Después la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %)

para proporcionar *tert*-butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (3,51 g, 70,8 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{33}NO_4S$: 479,63, encontrado: 480,3 $[M+H]^+$.

(D) A una solución enfriada a (- 60 °C) de *tert*-butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (3,51 g, 7,32 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno; 14,6 ml, 14,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó por la adición de MeOH (20 ml), diluido con H_2O (100 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para proporcionar *tert*-butil 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzil)piperidina-1-carboxilato (1,91 g, 57,8 %) como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{33}NO_3S$: 451,62, encontrado: 452,2 $[M+H]^+$.

(E) (3*S*)-*ter*-Butil 4-(4-(5-((4-(1-etoxi-1-oxohex-4-in-3-il)fenoxi)metil)benzo-[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzil)piperidina-1-carboxilato se preparó a partir de *tert*-butil 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzil)piperidina-1-carboxilato y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator,Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de $(Bu)_3P$ y

ADDP a una temperatura de reacción de 70 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{41}H_{47}NO_5S$: 665,88, encontrado: 666,3 $[M+H]^+$.

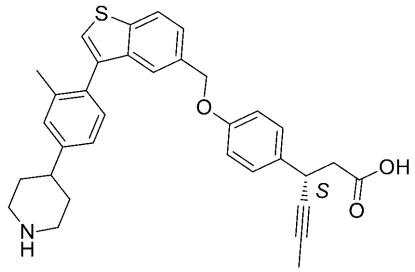
(F) A una solución de (3*S*)-*tert*-butil 4-(4-(5-((4-(1-etoxi-1-oxohex-4-in-3-il)fenoxi)metil)benzo-[b]tiofen-3-il)-3-metilbenzil)piperidina-1-carboxilato (900 mg, 1,35 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió 4 N HCl/dioxano (4 ml, 16 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche. El pH de la solución se ajustó a 6 con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante una HPLC preparativa en una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05 % TFA) (25–0 %) como eluente para proporcionar (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (sal de TFA) (134 mg, 14,4 %) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada para $C_{36}H_{39}NO_3S$: 565,76, encontrado: 566,3 $[M+H]^+$.

(G) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **95**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato (sal de TFA) según el Procedimiento general C, mediante el uso de LiOH como base, THF/agua (1:1) como solvente, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 2 N HCl para la acidificación de la reacción. El residuo que se obtuvo se purificó por HPLC preparativa en

una columna Waters SunFire™ Prep C18, 5 µ (19 x 100 mm) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05 % TFA) (25–70 %) como eluente. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 3H), 7,03 - 7,12 (m, 3H), 6,78 - 6,80 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,96 - 3,97 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,51 - 2,62 (m, 3H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,81 - 1,86 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,26 - 1,45 (m, 2H). LC/MS: masa calculada para $C_{34}H_{35}NO_3S$: 537,71, encontrado: 536,1[M-H]$^-$.

Ejemplo 96

Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **96**)



(A) *ter*-Butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato se preparó a partir de metil 3-(2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxilato (del Ejemplo 95B) y *tert*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato según el Procedimiento general A,

mediante el uso de $Pd(PPh_3)_4$ como el catalizador de paladio y Na_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 a una temperatura de 80 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{29}NO_4S$: 463,59, encontrado: 486,2 $[M+Na]^+$.

(B) Una mezcla de *tert*-butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (4,5 g, 9,71 mmol) y Pd/C (10 %, 500 mg) en MeOH (100 ml) se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (4,3 g, 94 %) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para $C_{27}H_{31}NO_4S$: 465,60, encontrado: 488,2 $[M+Na]^+$.

(C) *ter*-Butil 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato se preparó a partir de *tert*-butil 4-(4-(5-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 95D. EtOAc/éter de petróleo (0-20 %) se usó como eluente para la purificación cromatográfica en gel de sílice. LC/MS: masa calculada para $C_{26}H_{31}NO_3S$: 437,59, encontrado: 460,15 $[M+Na]^+$.

(D) *tert*-Butil 4-(4-(5-((4-((3*S*)-1-etoxi-1-oxohex-4-in-3-il)fenoxi)metil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato se preparó a partir de *tert*-butil 4-(4-(5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato y (3*S*)-etil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Synnovator, Inc., Research

Triangle Park, Carolina del Norte; cat. núm. PB05708) según el Procedimiento general B, mediante el uso de $(Bu)_3P$ y ADDP a una temperatura de reacción de 60 °C durante la noche. LC/MS: masa calculada para $C_{40}H_{45}NO_5S$: 651,85, encontrado: 652,4 $[M+H]^+$.

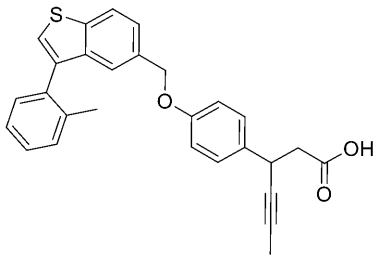
(E) (3*S*)-Etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de *ter*-Butil 4-(4-(5-((4-((3*S*)-1-etoxi-1-oxohex-4-in-3-il)fenoxi)metil)benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 95F. LC/MS: masa calculada para $C_{35}H_{37}NO_3S$: 551,74, encontrado: 552,25 $[M+H]^+$.

(F) El ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **96**) se preparó a partir de (3*S*)-etil 3-(4-((3-(2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como base, THF/agua (1:1) como solvente, la reacción transcurrió a temperatura ambiente, toda la noche, y se añadió 1 N HCl para la acidificación de la reacción. La purificación del producto se realizó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de MeOH/DCM (0–25 %) como eluente. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8. 01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,15 - 7,29 (m, 4H), 7,04 - 7,06 (m, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,98 - 4,01 (m, 1H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 2,67 -2,70 (m, 3H), 2,31 - 2,46 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,72 - 1,75 (m, 7H). LC/MS: masa calculada para $C_{33}H_{33}NO_3S$: 523,68, encontrado: 524,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

Ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

(Compuesto **97**)



(A) Metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato se preparó a partir de 5-(clorometil)-3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofeno (Ejemplo 2a, Etapa F) y metil 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato (disponible de Oxchem Corporation, Irwindale, CA; cat. núm. AX8267763) según el Procedimiento general E, a una temperatura de reacción de 40 °C. LC/MS: masa calculada para $C_{29}H_{26}O_3S$: 454,16, encontrado: 477,1 $[M+Na]^+$.

(B) El ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico (Compuesto **97**) se preparó a partir de metil 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoato según el Procedimiento general C, mediante el uso de NaOH como una base, a una temperatura de reacción de 35 °C durante 2 horas, y se añadió ácido cítrico 2 M para la acidificación de la reacción. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* =

9,1 Hz, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 7H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 15,7, 8,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 15,9, 6,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H). LC/MS: masa calculada para $C_{28}H_{24}O_3S$: 440,14, encontrado: 463,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplos biológicos

Ensayos in vitro

Ejemplo 1

Ensayo de flujo de calcio con GPR40

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de flujo de calcio mediante el uso de células HEK293 transfectadas que expresan de manera estable, ya sea el receptor GPR40 humano, o el receptor GPR40 de rata. Las células que expresan el receptor GPR40 humano se cultivaron en medio DMEM con alto contenido de glucosa suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 1 x L-Glutamina, 1 x penicilina/estreptomicina y 500 µg/ml de G418. Las células que expresan el receptor GPR40 de rata se cultivaron en medio DMEM con alto contenido de glucosa suplementado con 10 % de suero fetal bovino, y 1 µg/ml de puromicina. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina y se cultivaron durante la noche a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejidos humidificada bajo una atmósfera de 5 % CO_2/90 % O_2. El día del experimento, el medio de cultivo se reemplazó con tampón de ensayo (HBSS, 20 mM HEPES,

0,1 % BSA) y las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Después, se añadió el colorante fluorescente sensible al calcio (Fluo 8 No-Wash Calcium Dye, ABD Bioquest) y las células se incubaron durante otros 30 minutos a 37 °C seguido por 15 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz. La placa de las células y una placa de los compuestos diluidos de la Fórmula (I) se colocaron en un lector de fluorescencia de placas que añade los compuestos sobre las células al mismo tiempo que determina la intensidad de la fluorescencia de cada pocillo. El lector de placas de intensidad de fluorescencia registró a intervalos de 1 segundo durante 8 minutos y proporcionó los datos para análisis en un formato de Excel. Se calcularon los valores de EC_{50} mediante el uso del programa Prism (GraphPad). Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Datos de la Movilización de Ca^{2+}

Comp. núm.	**Ensayo EC_{50} (μM) de hGPR40 Ca^{2+}**
1	0,007
2	0,005
3	0,005
4	0,003
5	0,023
6	0,015
7	0,007
8	0,02
9	0,017
10	0,041
11	0,016
12	0,009

Comp. núm.	Ensayo EC_{50} (μM) de hGPR40 Ca^{2+}
13	0,007
14	0,009
15	0,002
16	0,005
17	0,006
18	0,011
19	0,008
20	0,005
21	0,008
22	0,008
23	0,01
24	0,009
25	0,024
26	0,018
27	0,02
28	0,012
29	0,034
30	0,006
31	0,014, 0,048
32	0,036
33	0,015
34	0,025
35	0,026
36	0,043
37	0,017
38	0,019
39	0,046
40	0,015
41	0,021
42	0,012
43	0,031
44	0,022

Comp. núm.	Ensayo EC_{50} (μM) de hGPR40 Ca^{2+}
45	0,013
46	0,018
47	0,02
48	0,01
49	0,009
50	0,012
51	0,006
52	0,019
53	0,89
54	0,044
55	0,033
56	0,034
57	0,017
58	0,014
59	0,014
60	0,070
61	0,016
62	0,010
63	0,010
64	0,021
65	0,011
66	0,014
67	0,009
68	0,019
69	0,015
70	0,5
71	0,012
72	1,33
73	0,013
74	0,18
75	0,007
76	0,83

Comp. núm.	Ensayo EC_{50} (μM) de hGPR40 Ca^{2+}
77	0,016; 0,006; 0,005
78	0,009
79	0,028
80	0,02
81	0,011
82	0,037
83	0,010
84	0,052
85	0,007; 0,006
86	0,008
87	0,011
88	0,008
89	0,02
90	0,015
91	0,017
92	0,013
93	0,015
94	0,015
95	0,004
96	0,008
97	0,002
98	0,16

Ensayo in vivo

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Las ratas SD machos (200-250 g) se alojaron 2 por caja en una habitación con temperatura controlada con un ciclo de 12-horas de luz/de oscuridad. Los animales tuvieron acceso a agua y alimentos *ad libitum* con el pienso normal de roedores. La noche antes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) las

ratas se transfirieron a jaulas limpias y ayunaron durante la noche. En la mañana de la oGTT, las ratas se pesaron y se distribuyeron aleatoriamente en grupos en base a los niveles de glucosa en sangre en ayuno y al peso corporal. Se administró a las ratas el vehículo (0,5 % metocel), o los compuestos (10 mg/kg, po), treinta a cuarenta minutos antes de la oGTT (glucosa, 2 g/kg, po). Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola a los 0, 10, 30, 60 y 120 minutos después del reto con glucosa; el plasma se usó para determinar los niveles de insulina. El área bajo la curva de las variaciones de glucosa en sangre se calculó desde el t=0 hasta t=120 minutos. El porcentaje de reducción de la glucosa se calculó a partir de los datos del AUC con respecto al grupo tratado con el vehículo. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Compuesto núm.	**Porcentaje de reducción de la glucosa (AUC compuesto en comparación con AUC vehículo)**
2	**72 %**
16	**76 %**

Nota: AUC=área integrada bajo la curva de las variaciones de glucosa desde el t=0 hasta t=120 minutos.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.