



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 926**

51 Int. Cl.:
C07D 407/12 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/35** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02748329 .6**
96 Fecha de presentación : **04.03.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1373261**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Ciclopropaheterociclos como inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa.**

30 Prioridad: **05.03.2001 SE 0100733**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2011

73 Titular/es: **MEDIVIR AB.**
P.O. Box 1086
141 22 Huddinge, SE

72 Inventor/es: **Lindström, Stefan;**
Sahlberg, Christer;
Wallberg, Hans;
Kalyanov, Genaidy;
Oden, Lourdes y
Naeslund, Lotta

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 926 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ciclopropaheterociclos como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa activos contra el VIH-1 y que poseen resistencia y perfil farmacocinético mejorados. La invención también se refiere a nuevos intermedios en la síntesis de dichos compuestos y al uso de los compuestos en procedimientos y composiciones antivirales.

Antecedentes de la Invención

- 10 Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) se unen a un sitio alostérico en la transcriptasa inversa y representan un desarrollo importante en el arsenal de fármacos contra el VIH, particularmente el VIH-1. La solicitud de Patente Internacional WO 93/03022, describe INNTI con tiourea que posteriormente se denominaron compuestos "PETT" (fenil etil tiazalil tiourea) en J Med Chem 39 6 1329-1335 (1995) y J Med Chem 39 21 4261-4274 (1996). En las Solicitudes de Patente Internacional N^{os} WO99147501, WO/0039095, WO/0056736, WO00/78315 y WO00178721 se describen derivados PETT de tiourea que supuestamente se han optimizado contra un bolsillo de unión a RT compuesto.

- 15 La Solicitud de Patente Internacional N^o WO95/06034 y el documento J Med Chem 42 4150-4160 (1999) desvelan isosteres de urea de los INNTI de PETT. La Solicitud de Patente Internacional N^o WO99/36406 describe compuestos INNTI de urea con un puente ciclopropilo autoestable, en el que el extremo del lado izquierdo fenilo lleva una función 6-hidroxi obligada y la Solicitud de Patente Internacional N^o WO00/47561 desvela profármacos de dichos compuestos.

- 20 En J. Med. Chem., 1993, 3103-3112, Rosowsky y col. describen el derivado de estireno 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-metoxietileno, la preparación del mismo y su uso como un intermedio sintético en la preparación de posibles inhibidores de la dihidrofolato reductasa de *Neumocistis carino* y *Toxoplasma gondii*.

- 25 T. Sakamoto y col. describen en Tetrahedron, 1991, 1877-1886 la preparación del derivado de estireno 1-(2-etoxietenil)-2-(metoximetoxi)benzeno usando una reacción de acoplamiento cruzada catalizada por Pd y su uso en la preparación de benzo[b]furano. En Organic letters, 2001, 1141-11-44, Coleman y Chen describen la preparación del derivado de estireno β -(2-benciloxifenil) silil enol éter y su uso en una adición estereo-controlada a un ión de N-aciliminium pirrolina. El compuesto proporcionado se usa posteriormente en la preparación de sistemas de anillo tricíclico de mitomicinas.

- 30 El documento DE-A-20 41 563 describe un procedimiento en el que el derivado de estireno 2-(2- metoxifenil)-vinilacetato se usa como un intermedio en la preparación de cetonas policíclicas que contienen un átomo de oxígeno en uno de los anillos.

En Synlett, 2000, 137-139, Merriman y col. describen el uso, entre otros, de derivados de 2-metoxi y 2-benciloxi estireno como intermedios en la síntesis de N-(piridilamino)tetrahydroquinolinas y como parte de su programa para preparar nuevos antagonistas del receptor α_2 .

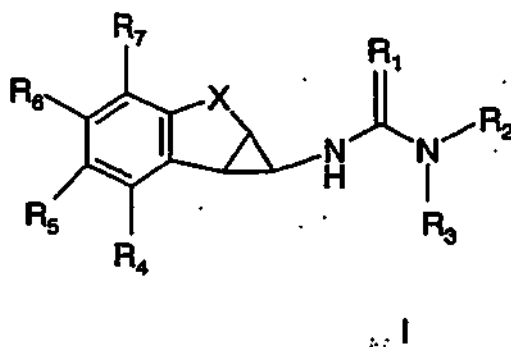
- 35 Ninguno de los documentos mencionados anteriormente describe derivados de β -hidroxi estireno en los que el anillo fenilo del resto de estireno está 3,6- dihalosustituido o los derivados correspondientes en los que el grupo β -hidroxi está protegido

- 40 Aunque los INNTI de urea y tiourea desvelados en los documentos anteriores son activos contra transcriptasa inversa, especialmente la del VIH-1, la naturaleza del virus de VIH con su extremo carente de fidelidad replicativa y consiguiente tendencia a un rápido desarrollo de resistencia provoca una exigencia para agentes retrovirales adicionales con función antiviral potenciada contra mutantes problemáticos de escape a fármacos, en particular en las posiciones 100, 103 y/o 181 de la RT.

- 45 Adicionalmente, los regimenes de terapia modernos contra el VIH, denominados TARAA, Terapia Antirretroviral Altamente Activa, administran antivirales como combinaciones de tres o más antivirales de diversas clases, cuyas combinaciones se administran durante periodos prolongados, si no durante toda la vida. La TARAA requiere que el paciente siga un programa de dosificación complicado, frecuentemente con docenas de comprimidos al día tomados varias veces al día en algunos casos antes y en otros casos después de la ingesta de alimento. Por lo tanto existe una necesidad de preparaciones antirretrovirales que permitan mayor flexibilidad en cuanto a la dosificación para facilitar la conformidad del paciente.

- 50 **Breve descripción de la invención**

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporcionan compuestos de fórmula I:



en la que;

R₁ es O, S;

R₂ es un heterociclo que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido, en el que el nitrógeno está situado en la posición 2 con respecto al enlace (tio)urea;

R₃ es H; alquilo C₁-C₃,

R₄-R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalcanoilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, haloalquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, amino, carboxi, carbamoilo, ciano, halo, hidroxialquilo, ceto y similares; X es -(CH₂)_n-D-(CH₂)_m-

D es -NR₈-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-

R₈ es H, alquilo C₁-C₃

n y m son independientemente 0 ó 1;

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

El valor actualmente preferido para R₁ es O, que es un derivado de urea, aunque R₁ como S (es decir, un derivado de tiourea) también es muy potente.

Los valores representativos para R₂ incluyen tiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo, tetrazolilo, piperidilo, piperazinilo y anillos condensados tales como benzotiazolilo, benzopiridilo, benzodiazolilo, benzoimidazolilo, quinolilo, purinilo y similares, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Los valores de R₂ preferidos incluyen pirid-2-ilo y tiazol-2-ilo.

Los sustituyentes opcionales para R₂ pueden incluir hasta tres sustituyentes tales como alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquenoxi C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcanoiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, amino (incluyendo amino sustituido con alquilo C₁-C₃), carboxi, carbamoilo, ciano, halo, hidroxialquilo, aminometilo, carboximetilo, hidroximetilo, nitro, arilo, (tal como fenilo, pirrol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, triazol-4-ilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, indolilo, piperidilo, piperazinilo y similares) arilo sustituido (como se ha definido en el presente documento) o -SO₂Q o -C(=O)Q, en los que Q es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halosustituido, arilo (como se ha definido en el presente documento), arilo sustituido (como se ha definido en el presente documento) o amino. Los heteroátomos de R₂ pueden estar derivatizados, tal como con alquilo C₁-C₆, oxo y similares. El sustituyente R₂ opcional puede ser orto o meta con respecto al enlace para la función (tio)urea pero preferentemente es para.

Los sustituyentes opcionales preferidos para R₂ incluyen etinilo, fenoxi, pirrid-1-ilo, ciclopropilo, fenilo, fenilo halo-sustituido (especialmente para y meta cloro y fluorofenilo) y dimetilamino. Los sustituyentes R₂ particularmente preferidos incluyen halo (F, Br, Cl e I) y ciano. Los grupos halo preferidos incluyen Cl.

El valor actualmente preferido para R₃ es H.

Preferentemente, R₄ es hidrógeno, halo o hidroxialquilo, especialmente flúor.

Preferentemente, R₅ es halo, alquil C₁₋₃-carbonilo, alquiloxi C₁₋₃ o H, especialmente flúor y lo más preferentemente H.

Preferentemente, R₆ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonilo, ciano o etinilo, especialmente metoxi o flúor y lo más preferentemente H.

Preferentemente, R₇ es hidrógeno; halo, alquiloxi C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo; lo más preferentemente flúor.

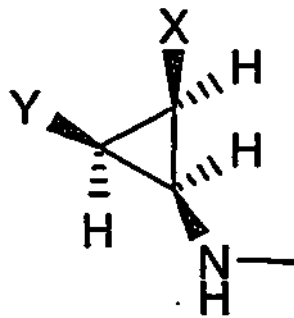
Preferentemente, R₅ y R₆ son H y R₄ y R₇ son halo, lo más preferentemente ambos son flúor.

Preferentemente, D es -O-, n es 0, m es 1, R₁ es O, R₂ es pirid-2-ilo sustituido y R₃ es H. Una realización preferida alternativa incluye compuestos en los que D es -O-, n es 0, m es 1, R₁ es S, R₂ es pirid-2-ilo sustituido y R₃ es H.

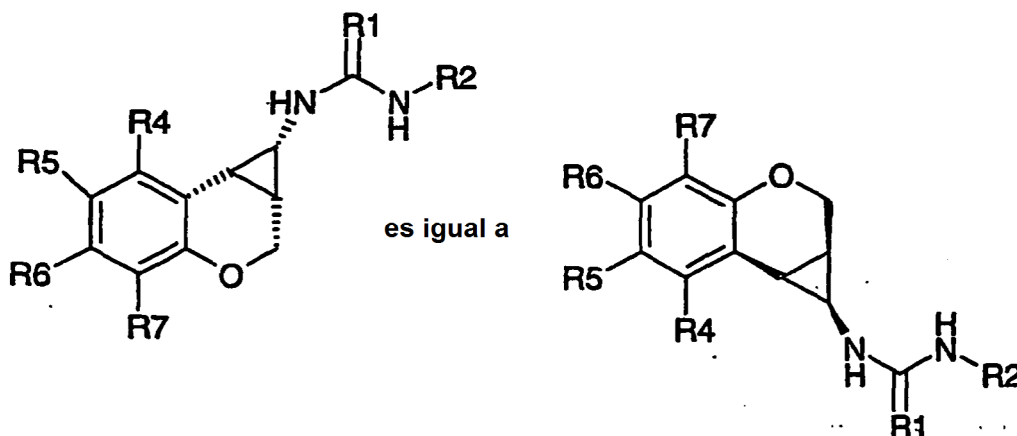
Los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma de una mezcla racémica, pero preferentemente el resto ciclopropilo media en la función (tio)urea, X y el anillo de fenilo (representado como Y a continuación) tiene una pureza enantiomérica de al menos 75%, tal como de aproximadamente el 90%, con respecto a la conformación:



Los isómeros ópticos preferidos de los compuestos de fórmula I muestran un valor de rotación óptica negativo. Dichos isómeros, por ejemplo cuando X es -O-CH₂-, tienden a eluir con menos rápidamente de un cromatograma quiral, por ejemplo AGP quiral 150 x 10 mm, 5 μm; Columna Crom Tech LTD, caudal 4 ml/min, fase móvil HOAc 10 mM al 89% en vol./NH₄OAc en acetonitrilo. Basándose en el análisis por cristalografía de rayos X preliminar, una configuración absoluta actualmente preferida parece ser:



El valor actualmente preferido para D es -O-. Los valores convenientes para n y m incluyen 1:0 y 1:1. Los valores preferidos de n:m incluyen 0:2 y especialmente 0:1, que es un derivado de cromano. Los compuestos particularmente preferidos tienen la esteoquímica correspondiente a (1S,1aR,7bR)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-ilo. Por claridad, se advierte que la estructura:



La expresión alquilo C₁-C_n, en la que n es 3, 6, 7 etc., o alquilo inferior, incluye grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El término halo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, especialmente flúor. Alcoxi C₁-C_n se refiere a grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, t-butoxi y similares. Alqueno C₂-C_n se refiere a grupos tales como vinilo, 1-propen-2-ilo, 1-buten-4-ilo, 1-penten-5-ilo, 1-buten-1-ilo y similares. Alquiltio C₁-C_n incluye metiltio, etiltio, t-butiltio y similares. Alcanoiloxi C₁-C_n incluye acetoxi, propionoxi, formiloxi, butiriloxi y similares. Alquenoiloxi C₂-C_n incluye eteniloxi, propeniloxi, iso-butoxietenilo y similares.

Haloalquilo C₁-C_n (incluyendo sustituyentes complejos que comprenden este resto tales como haloalquiloxi C₁-C_n) incluye alquilos como se han definido en el presente documento sustituidos de 1 a 3 veces con un halógeno incluyendo trifluorometilo, 2-dicloroetilo, 3,3-difluoropropilo y similares. El término amina incluye grupos tales como NH₂, NHMe, N(Me)₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, aciloxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, nitro, carboxi, carbamoilo, carbamoiloxi, ciano, metilsulfonilamino y similares. Carboxi, carboximetilo y carbamoilo incluyen los ésteres de alquilo y arilo C₁-C₆ correspondientes farmacéuticamente aceptables.

Los profármacos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos que, después de la administración a un paciente, liberan un compuesto de fórmula I *in vivo*. Los profármacos típicos son éteres y especialmente ésteres farmacéuticamente aceptables (incluyendo ésteres fosfato) cuando cualquiera de R₄-R₇ o el sustituyente opcional para R₂ representa una función hidroxilo, amidas o carbonatos farmacéuticamente aceptables cuando cualquiera del sustituyente R₂ o R₄-R₇ representa una función amina o ésteres farmacéuticamente aceptables cuando el sustituyente R₂ o R₄-R₇ representan una función carboxi.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que forman un aspecto adicional de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas de los compuestos de fórmula I incluyen sales de ácidos orgánicos, especialmente ácidos carboxílicos, incluyendo, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, isetionato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, canforato, undecanoato y succinato, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, canforsulfonato, 2-naftalenosulfonato, benzenosulfonato, p-clorobenzenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfóricos y sulfónicos. Un grupo protector de hidroxilo, como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente que protege grupos hidroxilo frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos, tales como los grupos protectores de O desvelados en Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis," (John Wiley y Sons, Nueva York (1981)). Los grupos protectores de hidroxilo comprenden éteres metílicos sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, t-butilo y otros éteres de alquilo inferior, tales como isopropilo, etilo y especialmente metilo, bencilo y trifenilmetilo; éteres de tetrahidropirranilo; éteres etílicos sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo; éteres silílicos, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; y ésteres preparados haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con un ácido carboxílico, por ejemplo, acetato, propionato, benzoato y similares.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables a este efecto. Aspectos adicionales de la presente invención proporcionan procedimientos para la inhibición del VIH que comprenden administrar un compuesto de fórmula I a un sujeto que padece o está expuesto al VIH-1. El VIH-1 puede comprender un mutante de escape a fármacos, tal como la cepa del VIH que comprende las mutaciones en las posiciones 100, 103 y/o 181, especialmente K103N.

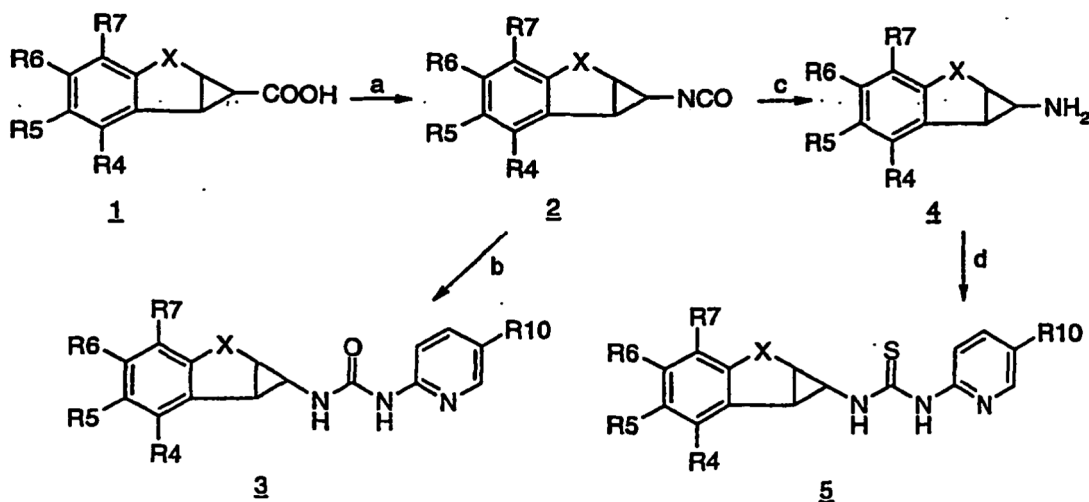
La invención también amplía el uso de los compuestos de fórmula I en terapia, tal como para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones por VIH.

En el tratamiento de las afecciones causadas por el VIH, los compuestos de fórmula I se administran preferentemente en una cantidad para conseguir un nivel en plasma de aproximadamente 100 a 5000 nM, tal como de 300 a 2000 nM. Esto corresponde a una proporción de dosificación, dependiendo de la biodisponibilidad de la formulación, del orden de 0,01 a 10 mg/ kg/ día, preferentemente de 0,1 a 2 mg/ kg/ día. Una proporción de dosificación típica para un adulto normal será de aproximadamente 0,05 a 5 g al día, preferentemente de 0,1 a 2 g tal como 500-700 mg, en una a cuatro unidades de dosificación al día. Como con todos los productos farmacéuticos, las proporciones de la dosificación variarán con la estatura y el estado metabólico del paciente así como con la gravedad de la infección y puede ser necesario un ajuste para medicaciones simultáneas.

De acuerdo con la práctica habitual con inhibidores del VIH resulta ventajoso coadministrar de uno a tres antivirales adicionales para proporcionar respuestas sinérgicas y para asegurar modelos de resistencia complementarios. Dichos antivirales adicionales pueden incluir AZT, ddI, ddC, D4T, 3TC, DAPD alovudina, abacavir, adefovir dipivoxil, bis-POC-PMPA, GW420867X, foscamet, hidroxiurea, Hoechst-Bayer HBY 097, efavirenz, trovirdina, capravirina, nevirapina, delaviridina, tipranavir, emtricitabina, PFA, H2G (omaciclovir), MIV-606 (estearato de valomaciclovir), TMC-126, TMC-125, TMC-120, efavirenz, DMP-450, loviride, ritonavir, (incluyendo kaletra), lopinavir, saquinavir, lasinavir, indinavir, amprenavir, amprenavir fosfato, nelfinavir y similares, típicamente a relaciones molares que reflejen sus actividades y biodisponibilidades respectivas. Generalmente dicha proporción estará en el orden de 25:1 a 1:25, con respecto al compuesto de fórmula I, pero puede ser inferior, por ejemplo en el caso de antagonistas de citocromo tales como ritonavir.

Los compuestos de la invención se preparan típicamente como se indica a continuación:

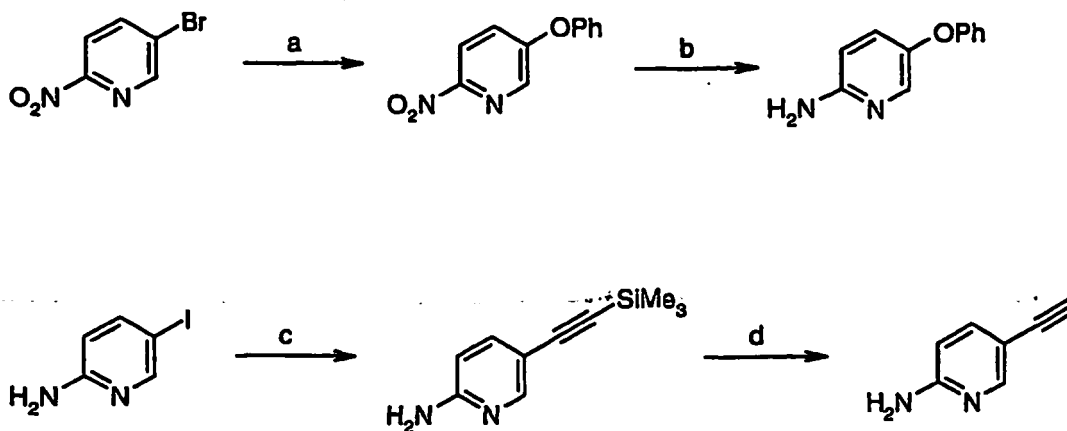
Esquema 1



(a) DPPA, Et₃N, tolueno; (b) 2-aminopiridina sustituida; (c) HCl acuoso, dioxano; (d) isotiocianato de 2-piridilo sustituido

5 Los compuestos de fórmula general (I), en la que R₁ es O (urea) o S (tiourea), R₂ es, por ejemplo, un pirid-2-ilo 5-sustituido, y R₃ es H, se preparan por los procedimientos mostrados en el Esquema 1. El ácido ciclopropanocarboxílico 1-Esquema-1 se convierte en la acil azida y se calienta a 120 °C para inducir la transposición de Curtius y proporcionar el isocianato 2-Esquema-1. La urea 3-Esquema-1 se obtiene por acoplamiento del isocianato con la 2-aminopiridina sustituida pertinente. La hidrólisis del isocianato como en la etapa
 10 (c)- que da como resultado la ciclopropilamina 4-Esquema-1, seguida de reacción con un isotiocianato de 2-piridilo proporciona la tiourea 5-Esquema-1. El isotiocianato puede prepararse a partir de la 2-aminopiridina de anillo opcionalmente sustituido por procedimientos conocidos, tales como tratamiento con tiofosgeno o tiocarbonildiimidazol. Las variantes R₃ de fórmula I se preparan de forma correspondiente usando el amino-R₂ apropiadamente sustituido con amina, es decir, 2-(N-metilamino)piridina para R₃ como metilo. Numerosas 2-aminopiridinas están disponibles en el mercado y otras se describen en la bibliografía, por ejemplo las que se muestran en el Esquema 2. Los compuestos R₁=S pueden prepararse, como alternativa, a partir del isotiocianato correspondiente a 2-Esquema 2 o a partir de la amina 3-Esquema 2 y el amino-R₂ junto con un RC(=S)R', ambos como se describe en el documento WO 9303022. Aunque el Esquema 1 se ha ilustrado con un piridilo sustituido, es muy evidente que pueden usarse acoplamientos correspondientes para otras variantes de R₂ tales como tiazolilo, pirazinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo etc. opcionalmente sustituidos.
 20

Esquema 2



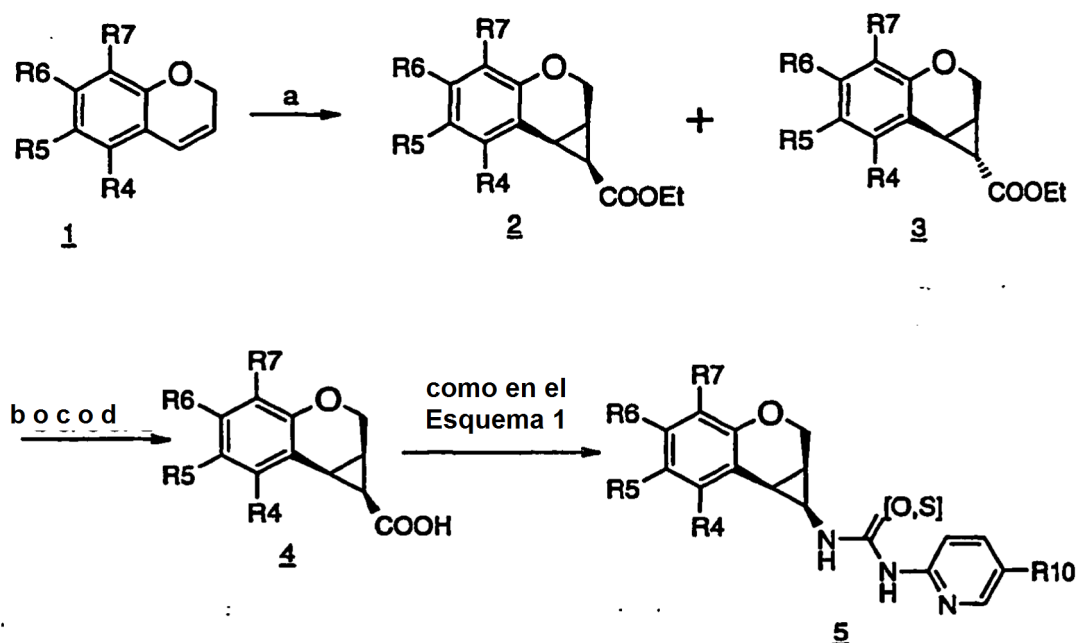
(a) fenol, NaH, DMF; (b) Pd al 10%/C, 1 atm de H₂, EtOH; (c) PdCl₂(PPh₃)₂, trimetilsililacetileno, Cul, diisopropilamina; (d) fluoruro de *terc*-butilamonio

25 El reemplazo del bromo en 5-bromo-2-nitropiridina por un grupo fenoxi, seguido de reducción del grupo nitro, proporciona la 2-amino-5-fenoxipiridina. El acoplamiento de Sonogashira de 2-amino-5-yodopiridina con el alquino terminal SiMe₃C=CH en presencia de cantidades catalíticas de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y yoduro de

cobre como en la etapa (c) proporciona la 2-amino-5-(2-trimetilsililetinil)piridina. La retirada del grupo sililo por TBAF produce 2-amino-5-etinilpiridina que puede acoplarse con el isocianato como se ha descrito en el Esquema 1. Como alternativa, el tratamiento con TBAF puede realizarse sobre la urea 3-Esquema-1 o la tiourea 5-Esquema-1 en la que R^{10} es $-C=CSiMe_3$ para convertir R^{10} en $-C=CH$.

5

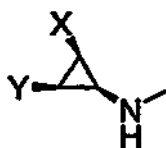
Esquema 3



(a) diazoacetato de etilo, catalizador, CH_2Cl_2 ; (b) cromatografía y después calentamiento a reflujo con LiOH, H_2O , MeOH; (c) calentamiento a reflujo con LiOH, H_2O , MeOH y después cromatografía; (d) ta, NaOH, N_2O , MeOH y después calentamiento a reflujo con LiOH, H_2O , MeOH

10

Los compuestos de fórmula general (I), en la que R^1 es O (urea) o S (tiourea), R^2 es, por ejemplo, un pirid-2-ilo 5-sustituido, R^3 es H, X es $-D-CH_2$, y en la que el resto ciclopropilo tiene la configuración relativa

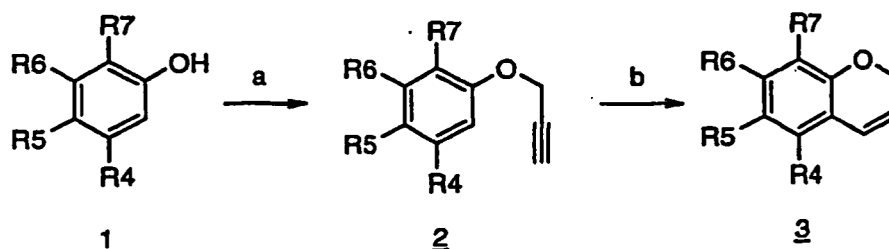


se preparan por procedimientos conocidos en el Esquema 3. La ciclopropanación del doble enlace del cromeno 1-Esquema-3 con diazoacetato de etilo se cataliza con sales de cobre o rodio (II) tales como CuI, $(CuOTf)_2$ -benceno y $Rh_2(OAc)_4$ en disolventes tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo. La reacción proporciona una mezcla diastereomérica de ésteres etílicos del ácido ciclopropanocarboxílico 2-Esquema-3, todos con la configuración relativa cis, y su isómero trans 3-Esquema-3. La separación por cromatografía en columna de los diastereómeros cis y trans puede realizarse en esta etapa, seguida de hidrólisis del 2-Esquema-3 aislado, tal como por calentamiento a reflujo en LiOH metanólico acuoso, para producir una mezcla racémica de todo el ácido ciclopropanocarboxílico cis 4-Esquema-3, como se describe en la etapa (b). Como alternativa, la mezcla diastereomérica de los ésteres etílicos puede someterse a hidrólisis, y la separación puede realizarse en la mezcla de ácidos ciclopropanocarboxílicos para proporcionar el isómero todo cis aislado, como en la etapa (c). La etapa (d) implica el aislamiento del éster etílico cis 2-Esquema-3 que también puede realizarse por hidrólisis selectiva del 3-Esquema-3 trans a temperaturas inferiores, tal como tratamiento con NaOH metanólico acuoso a temperatura ambiente. El éster etílico cis aislado puede hidrolizarse después de la manera habitual para dar el ácido ciclopropanocarboxílico 4-Esquema-3. El ácido ciclopropanocarboxílico se somete a los procedimientos indicados en el Esquema 1 para obtener la urea o tiourea 5-Esquema-3. Los cromenos 1-Esquema-3 se preparan por los procedimientos mostrados en los Esquemas 4, 5 y 6.

Aunque este esquema 3 se ha ilustrado con una variante $D=O$, será evidente que estarán disponibles manipulaciones correspondientes para las variantes $D=S$, $S=O$; $S(=O)_2$ y $D=NR^8$. Cuando R^8 es H, el nitrógeno se protege típicamente con un grupo protector de amina secundaria convencional, tales como los descritos en Greene y

Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed, Wiley NY 1991).

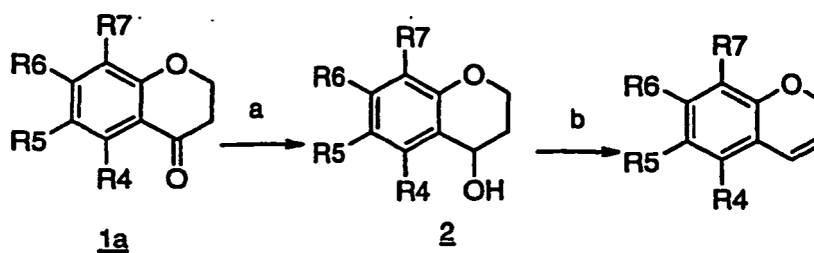
Esquema 4



(a) 3-bromopropino, K_2CO_3 , acetona; (b) N,N-dietilanilina o PEG-200, 225 °C

- 5 El Esquema 4 describe la preparación de cromenos, incluyendo muchos a partir de fenoles disustituídos disponibles en el mercado, tales como aquellos en los que el patrón de sustitución en el anillo de benceno es como sigue: R4 y R7 son halo; R4 y R6 son halo; R5 y R7 son halo; R4 es halo y R7 es alquil C₁₋₃-carbonilo; y R4 es hidroxil mientras que R5 es alquil C₁₋₃-carbonilo. La reacción del fenol disustituído disponible 1-Esquema-4 con 3-bromopropino en presencia de una base, tal como K_2CO_3 en acetona o NaH en DMF, da como resultado la sustitución nucleófila del haluro para proporcionar el éter 2-Esquema-4. El cierre del anillo puede realizarse por calentamiento del éter en N,N-dimetilanilina o polietilenglicol para producir el cromoeno 3-Esquema-4.
- 10

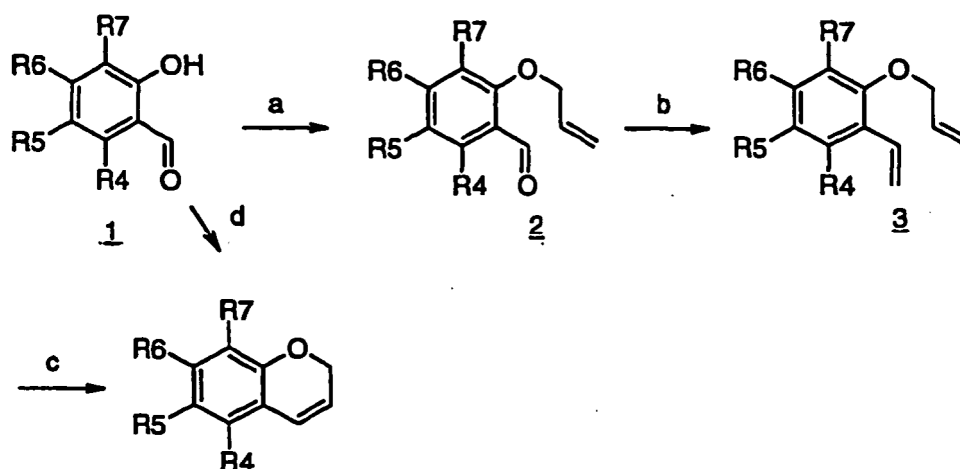
Esquema 5



NaBH_4 , EtOH; (b) ácido p-toluenosulfónico, tolueno, reflujo;

- 15 El Esquema 5 describe la preparación de cromenos, usados como material de partida en el Esquema 3, a partir de las cromanonas sustituidas apropiadamente, que pueden obtenerse fácilmente a partir de cromanonas disponibles en el mercado, por ejemplo aquellas en las que una de las posiciones en R4 a R7 está sustituida con halo o alcoxi C₁₋₃. La conversión del grupo carbonilo en la 4-cromanona 1a-Esquema-5 y en el alcohol correspondiente mediante un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico en etanol proporciona 2-Esquema-5. El calentamiento a reflujo del alcohol con pequeñas cantidades de ácido, tal como p-TsOH en tolueno, provoca la deshidratación de 2-Esquema-5 para dar el cromoeno deseado 1-Esquema-3. Las manipulaciones correspondientes estarán disponibles para otras variantes D. Por ejemplo, el 2H-1-benzotiofipirano correspondiente se prepara fácilmente a partir de tiocroman-4-onas (sustituidas) disponibles en el mercado por reacción con un agente reductor tal como un hidruro de metal, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en un disolvente orgánico tal como éter, seguido de deshidratación, tal como calentamiento a reflujo con un ácido, por ejemplo, sulfato ácido potásico o similar.
- 20
- 25

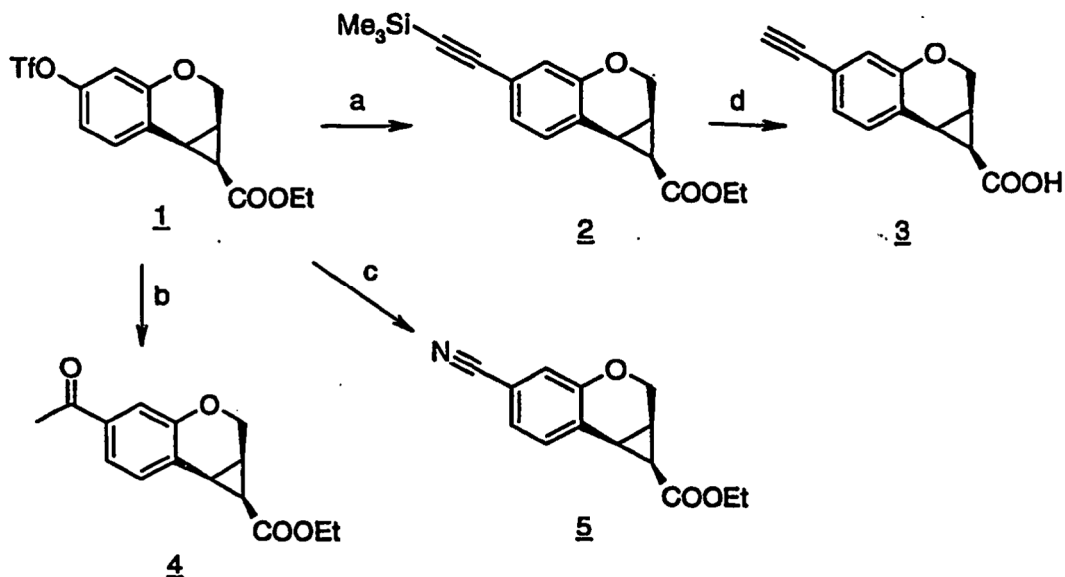
Esquema 6



(a) bromuro de alilo, K_2CO_3 , acetona; (b) Ph_3POH_3Br , NaH, THF; (c) $Cl_2[Pcy_3]_2Ru=CHPh$, CH_2Cl_2 ; (d) $Ph_3P^+CH=CH_2Br^-$, DBU

- 5 Las cromenonas, para su uso como material de partida en el Esquema 3, se preparan a partir de o-hidroxibenzaldehídos sustituidos como se muestra por los procedimientos expuestos en el Esquema 6. La reacción de 1-Esquema-6 con bromuro de alilo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 en acetona, da como resultado la sustitución nucleófila del haluro para proporcionar el éter 2-Esquema-6. Las reacción de Wittig transforma el grupo aldehídico de la olefina y proporciona 3-Esquema-6. El par de dobles enlaces terminales puede experimentar metatesis intramolecular por tratamiento con un catalizador tal como el catalizador de Grubbs complejo con rutenio en la etapa (c) para producir el cromeno. Como alternativa, 1-Esquema-6 puede ciclarse directamente como se muestra en la etapa d) en la leyenda anterior.
- 10

Esquema 7

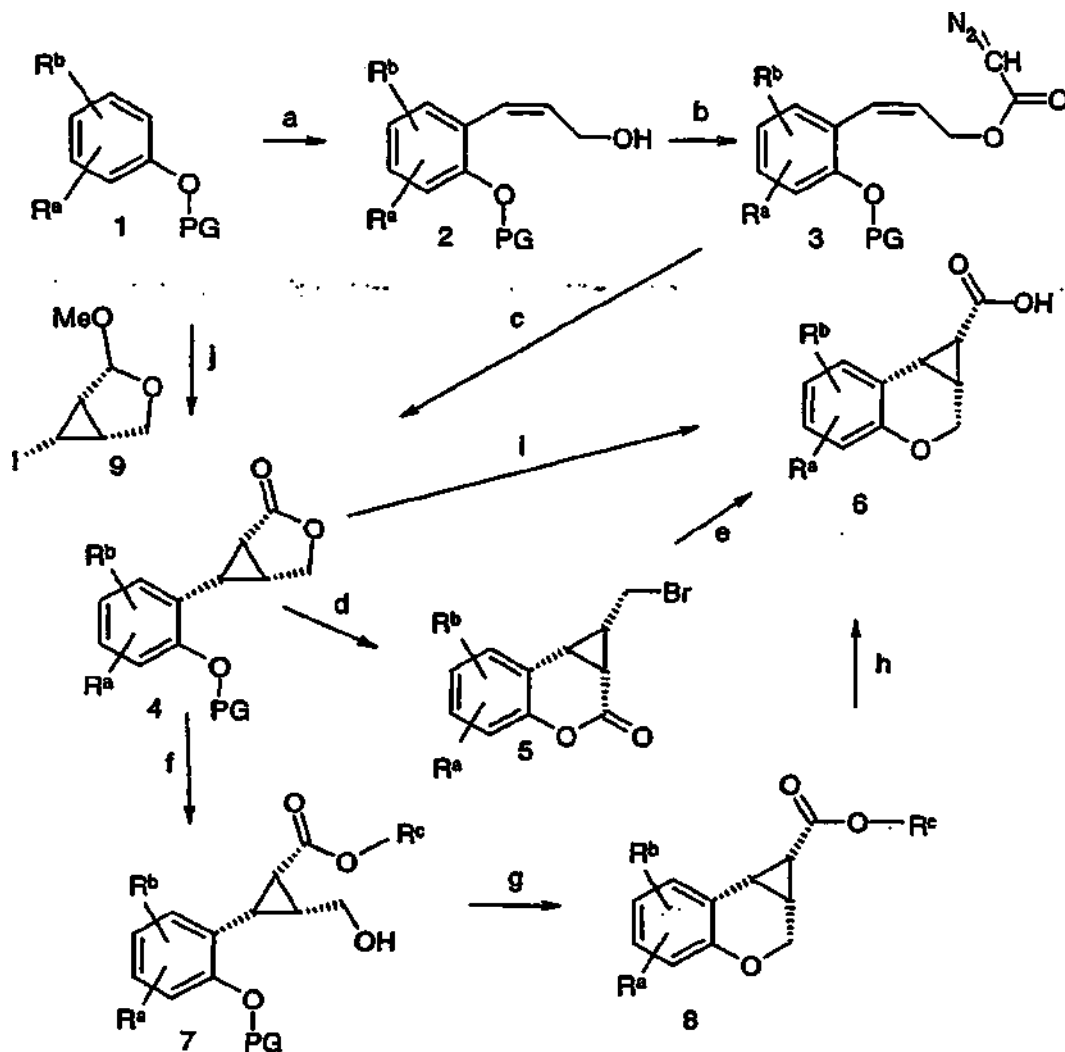


- 15 (a) Pd(0), DPPP, Et_3N , $(CH_3)_3SiC\equiv CH$; (b) Pd(0), butil vinil éter, DMF; (c) Pd(0), $Zn(CN)_2$, DMF; (d) NaOH, H_2O , MeOH

El acoplamiento catalizado con Pd(0) del triflato 1-Esquema-7 conduce al reemplazo del grupo trifluorometanosulfonilo y a la introducción de otros sustituyentes en R6. Por lo tanto, el Esquema 7 proporciona la preparación de intermedios de síntesis para su uso en el esquema 3 para dar la urea o tiourea 5-Esquema-3 en la que R6 es ciano, etinilo, o alquilcarbonilo C_{1-3} .

20

Esquema 8



(a) $BuLi/ZnCl_2$, THF; $Pd(OAc)_2$, $BrCH=CHCOOEt$; DIBAL

(b) $TsNHN=CHCOCl$; $PhNMe_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2

(c) $Rh_2(5-R-MEPY)_4$, diclorometano abs. desgasificado

(d) HBr al 30%, $AcOH$

(e) $NaOH$, H_2O

(f) $NaOH$; CO_2 ; $i-PrI/DMSO$

(g) $iPrOH$, HCl ; $DEAD$, PPh_3 , THF

(h) $NaOH$, $MeOH:H_2O$

(i) $1. BBr_3, CH_2Cl_2$; $2. CH_3CN$; $3. NaOH$, agua

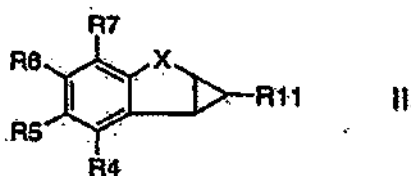
(j) $1. BuLi/ZnCl_2$, THF; $Pd(OAc)_2$; $2. comp. 9$ -Esquema-8; $3. Reactivo de Jones$ (ácido crómico, ácido sulfúrico en acetona)

Las rutas convenientes para los compuestos en los que X es $-CH_2-O-$ se representan en el Esquema 8, en el que R^a y R^b son sustituyentes opcionales R_4-R_7 , que están adecuadamente protegidos con grupos protectores convencionales según sea necesario y R^c es un éster de alquilo inferior. El fenol opcionalmente sustituido 1-Esquema-8 que está hidroxiprotectado con un grupo protector tal como metilo, MOM y similares se hace reaccionar con una base tal como $BuLi$ o similar en un disolvente tal como THF o similar y se transforma en sal de cinc mediante la adición de cloruro de cinc o similar. Se añade un catalizador tal como $Pd(OAc)_2$ o similar junto con un acrilato activado tal como alquil inferior-cis-3-haloacrilato, por ejemplo $BrCH=CHCOOEt$ o similar. La mezcla de reacción se enfría y se añade en porciones un agente reductor tal como DIBAL o similar y se inactiva para producir 2-Esquema-8. Se añaden una hidrazona tal como la p-toluenosulfonilhidrazona de cloruro del ácido glioxílico o similar y una base tal como N,N-dimetilanilina o similar en un disolvente tal como CH_2Cl_2 o similar seguido de la adición de otra base tal como Et_3N o similar para producir 3-Esquema-8. El producto de reacción se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o similar que preferentemente está desgasificado. Se añade un catalizador de Doyle quirral tal como $Rh_2(5-R-MEPY)_4$ (documento US 5175311, disponible en Aldrich o Johnson Matthey) o similar para producir 4-Esquema-8 con un alto exceso enantiomérico tal como más del 80, preferentemente más del 90% de

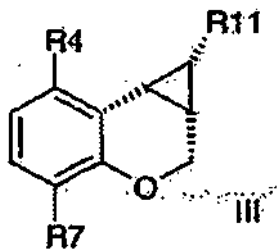
ee. Preferentemente, este compuesto se hace reaccionar primero con BBr_3 en diclorometano seguido de la adición de acetonitrilo a la mezcla de reacción y finalmente se añade hidróxido sódico para dar 6-Esquema-8. Como alternativa, este producto (4-Esquema-8) se somete a apertura del anillo con un electrófilo, preferentemente HBr o similar, junto con un ácido tal como AcOH o similar. En condiciones ácidas, tiene lugar un cierre del anillo espontáneo para formar la cromenona 5-Esquema-8. Cuando se somete a condiciones básicas, tales como NaOH o similares, la cromenona se redispone para formar el ácido cromenciclopropil-carboxílico 6-Esquema-8. Como alternativa, 4-Esquema-8, por ejemplo cuando el grupo protector fenólico es MOM, puede someterse a condiciones básicas tales como NaOH, dióxido de carbono y un haluro de alquilo inferior tal como iPrI en un disolvente tal como DMSO para abrir la lactona y producir el éster de alquilo 7-Esquema-8. El desplazamiento del grupo protector de hidroxilo y el cierre del anillo con el resto hidroximetilo libre se produce en condiciones ácidas tales como iPrOH/HCl o similares seguido de DEAD; PPH₃ en un disolvente orgánico tal como THF o similar.

Como alternativa, en una estrategia convergente, el compuesto 1-Esquema-8 se hace reaccionar con BuLi y se transforma en una sal de cinc. Esta sal reacciona con el yoduro de ciclopropilo, 9-Esquema-8, en una reacción catalizada con paladio, para dar, después de la reacción con el reactivo de Jone, el compuesto 4-Esquema-8. A su vez, este ácido carboxílico se convierte en el isocianato como se muestra en el Esquema 1 y posteriormente en la heteroarilurea o heteroariltiurea de Fórmula 1.

Un aspecto adicional de la invención proporciona nuevos intermedios útiles en la síntesis descrita anteriormente del compuesto de fórmula I. Un grupo preferido de intermedio incluye compuestos de fórmula II:

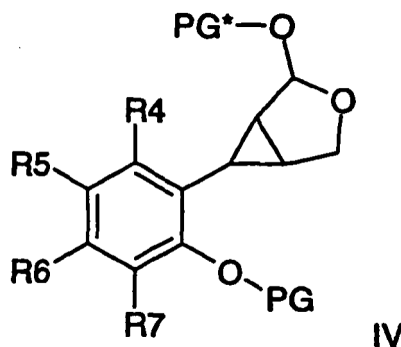


en la que X y R₄-R₇ son como se han definido anteriormente y R₁₁ es -C(O)OR₁₂, en el que R₁₂ es H o un grupo protector de carboxi tal como un éster de alquilo inferior; -NCO, -NCS o una amina tal como NH₂, con la condición de que el compuesto no sea ácido 1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-, éster etílico; ácido 1H-benzo[b]ciclopropa[d]tiofeno-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-, éster etílico; ácido 1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-; ácido 1H-benzo[b]ciclopropa[d]tiofeno-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-2,2-dióxido o ácido 1H-benzo[b]ciclopropa[d]tiofeno-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-. Un subconjunto preferido de los compuestos de fórmula II tiene la fórmula III:



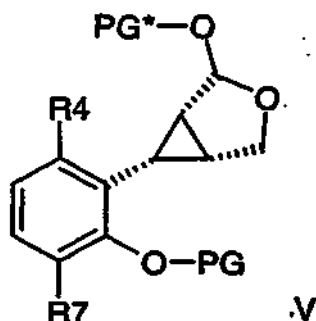
en la que R₄ y R₇ son independientemente halo, lo más preferentemente flúor, y R₁₁ es -COOH, un éster de alquilo inferior del mismo, isocianato, isotiocianato o amino.

Un grupo adicional de intermedios preferidos incluye compuestos de fórmula IV



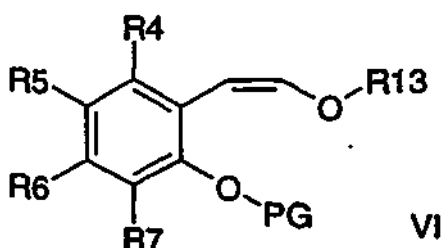
en la que R₄ a R₇ son como se han definido anteriormente, PG es un grupo protector de hidroxilo y PG* es un grupo protector de hidroxilo o junto con el O adyacente define una función ceto.

Un subconjunto preferido de compuestos de fórmula IV son los de fórmula V:

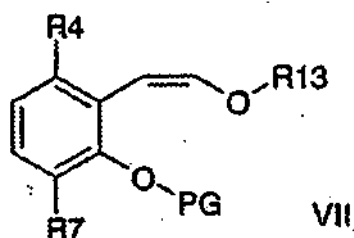


- 5 en la que R₄ y R₇ son independientemente halo, lo más preferentemente flúor, PG es alquilo inferior, tal como isopropilo, etilo y lo más preferentemente metilo y PG* es alquilo inferior tal como isopropilo, etilo y lo más preferentemente metilo o junto con el O adyacente define un grupo ceto.

Otro grupo adicional de intermedios preferidos incluye compuestos de fórmula VI:



- 10 en la que R₄-R₇ son independientemente halo, y R⁵ y R⁶ son H PG es un grupo protector de hidroxilo y R₁₃ es H, un éster del mismo o un grupo protector de hidroxilo. Un subconjunto preferido dentro de la fórmula VI tiene la fórmula VII:



en la que R₄ y R₇ son independientemente halo, preferentemente flúor, PG es alquilo inferior, tal como isopropilo, etilo y lo más preferentemente metilo y R₁₃ es H o -C(=O)CH=N=N.

- 15 Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen

- cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-il)-urea;
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
 20 *cis*-1-(6-Acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea;
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
 25 *cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,

cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(*N*-acetil-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]quinolin-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-3-metil-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-etinil-piridin-2-il)-urea,
5 *cis*-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-fenoxi-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea,
1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
10 *cis*-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
15 *cis*-*N*[(1a,6b-dihidro-1*H*-benzo[b]ciclopropa[d]tien-1-il)-*N*-(5-ciano-2-piridinil)]-urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*) o (1*R*,1a*S*,7b*S*)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]-[1]benzotiopiran-1-il]-*N*-(5-ciano-2-
piridinil)urea,
cis-*N*-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,
cis-*N*-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-*N*-(5-cloro-2-piridinil)urea,
20 *cis*-*N*-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-*N*-(5-ciano-2-piridinil)urea,
cis-*N*-(5-fenoxi-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,
cis-*N*-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,
cis-*N*-(5-cloro-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,
cis-*N*-(5-ciano-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,
25 *N*-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(5-yodo-2-piridinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(3-isoxazolil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)urea,
30 *N*-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(4-pirimidinil)urea
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(2-pirazinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)urea

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, especialmente preparaciones enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo más del 80% en peso, preferentemente > 90%, tal como >97% de ee, o preparaciones puras que comprenden el enantiómero (-).

35 Por lo tanto, los compuestos particularmente preferidos incluyen

(-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
(-)-*cis*-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea; o
(-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea;
40 (-)-*cis*-1-(5-Fluoropiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
(-)-*cis*-1-(5-Fluoropiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aunque es posible administrar el agente activo solo, es preferible presentarlo como parte de una formulación farmacéutica. Dicha formulación comprenderá el agente activo definido anteriormente junto con uno o más soportes o excipientes aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El soporte o soportes deben ser
45 aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor.

Las formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), pero preferentemente la formulación es una formulación administrada por vía oral. La formulación puede presentarse
50 convenientemente en forma de dosificación individual, por ejemplo comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y puede prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia.

Dichos procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el agente activo definido anteriormente con el soporte. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el agente activo con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto. La
55 invención incluye procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende juntar o asociar un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable con un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable. Si la formulación de la formulaciones farmacéuticas implica mezclar íntimamente los excipientes farmacéuticos y el principio activo en forma de sal, entonces normalmente se prefiere usar excipientes que no son básicos de forma natural, es decir, ácidos o neutros. Las formulaciones para administración oral en la presente
60 invención pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo

cada uno una cantidad predeterminada del agente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite y como un bolo, etc.

5 Con respecto a las composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término soporte adecuado incluye vehículos tales como excipientes comunes, por ejemplo agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (Povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; ... cargas y soportes, por ejemplo almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico y ácido algínico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato sódico y otros estearatos metálicos, ácido esteárico, estearato de glicerol, fluido de silicona, ceras de talco, aceites y sílice coloidal. También pueden usarse gentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza o similares. Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma de dosificación sea fácilmente identificable. Los comprimidos también pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos prensados pueden prepararse por compresión del agente activo en una máquina adecuada en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

Otras formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas para chupar, que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y elixires bucales que comprenden el agente activo en un soporte líquido adecuado.

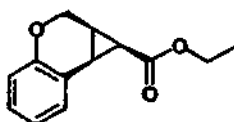
25 **Descripción detallada**

Ahora se ilustrarán diversos aspectos de la invención a modo de ejemplo únicamente con respecto a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

(±) *cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

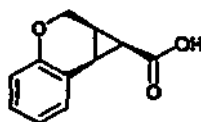
30 a) Éster etílico del ácido ± *cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



A una mezcla de 2H-cromeno (4,89 g, 37 mmol) y (CuOTf)₂-benceno (186 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) a 20 °C se le añadió gota a gota (3 h) una solución de diazoacetato de etilo (8,44 g, 74 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). Después de 15 min a 20 °C, la mezcla de reacción se lavó con H₂O (100 ml). La fase de H₂O se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se retiró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20→50% en hexano), dando 1,96 g (24%) de éster etílico del ácido ± *cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico y 3,87 g (48%) de éster etílico del ácido ±-*trans*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico como un subproducto.

40 RMN ¹H (CDCl₃): 7,26 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,97 (c, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,14 (dd, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,02 (t, 3H).

b) Acido (±)-*cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

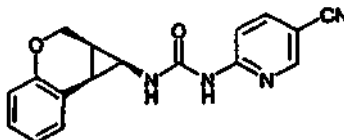


45 Una mezcla de éster etílico del ácido (±)-*cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (1,96 g, 9,0 mmol), LiOH (539 mg, 22,5 mmol), H₂O (10 ml) y MeOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 10 ml y se añadió gota a gota HCl 4 N, dando un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas

se retiró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó en EtOAc/hexano, dando 435 mg (25%) de ácido (\pm)-*cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3): 9,80 (s a, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,14-1,98 (m, 2H).

- 5 c) (+)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.



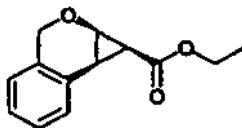
10 A una solución de ácido (\pm)-*cis*-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (285 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (209 μl , 1,5 mmol) en tolueno (1,5 ml) a 20 $^\circ\text{C}$ se le añadió difenilfosforil azida (413 mg, 1,5 mmol). Después de 30 min a 20 $^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 15 min, después de lo cual se añadió una solución de 2-amino-5-ciano-piridina (197 mg, 1,65 mmol) en DMF (1 ml). Después de 3 h a 120 $^\circ\text{C}$, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió benceno (20 ml) y la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (30 ml), H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml). El disolvente de las fases orgánicas se retiró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó en EtOH/ CH_2Cl_2 , dando 133 mg (29%) de (\pm)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

15 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 9,78 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 2

(\pm)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-il)-urea.

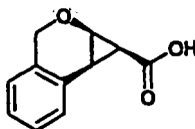
a) Éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico



20 Se sintetizó éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 1a a partir de 1*H*-isocromeno (3,57 g, 27 mmol), dando 910 mg (15%) de éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico.

25 RMN ^1H (CDCl_3): 7,34 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,95 (c, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,04 (t, 3H).

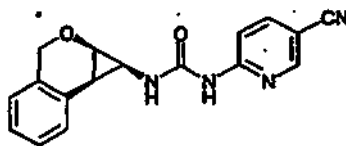
b) Ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico



30 Se sintetizó ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 1b a partir de éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico (436 mg, 2 mmol), dando 86 mg (22%) de ácido (\pm)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1 \rightarrow 5% en CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3): 8,50 (s a, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,38 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,15 (dd, 1H).

- 35 c) (\pm)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-il)-urea



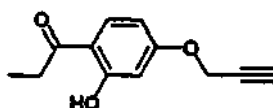
- 5 Se sintetizó (±)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[an]aftalen-1-il)-urea de forma análoga al ejemplo 1c a partir de ácido (±)-*cis*-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[an]aftalen-1-carboxílico (86 mg, 0,45 mmol). El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1→5% en CH₂Cl₂), dando 21 mg (15%) de (±)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[an]aftalen-1-il)-urea.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,62 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,27-7,05 (m, 4H), 4,69 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,22 (dd, 1H).

Ejemplo 3

(±)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

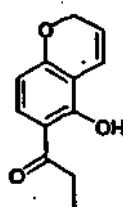
- 10 a) 1-(2-Hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona



- 15 Una mezcla de 2',4'-dihidroxi-propiofenona (24,9 g, 0,15 mol), 3-bromo-propino (24,2 g, 0,20 mol) y K₂CO₃ (20,7 g, 0,15 mol) en acetona (500 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 0→2% en H₂O), dando 26,2 g (85%) de 1-(2-hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona.

RMN ¹H (CDCl₃): 12,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,72 (d, 2H), 2,96 (c, 2H), 2,56 (t, 1H), 1,23 (t, 3H).

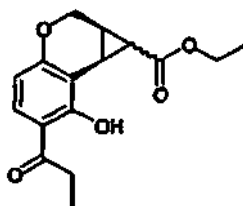
- 3b) 1-(5-Hidroxi-2H-cromen-6-il)-propan-1-ona.



- 20 Una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona (19,8 g, 97 mmol) y *N,N*-dietilanilina (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 5→10% en Hexano) y después se recristalizó en EtOAc/Hexano, dando 8,91 g (45%) de 1-(5-hidroxi-2H-cromen-6-il)-propan-1-ona.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 13,00 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,75 (dt, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,67 (dt, 1H), 4,86 (dd, 2H), 2,90 (c, 2H), 1,19 (t, 3H).

- 3c) Éster etílico del ácido 7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

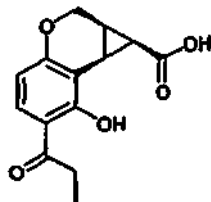


- 30 A una mezcla de 1-(5-hidroxi-2H-cromen-6-il)-propan-1-ona (511 mg, 2,5 mmol) y (Rh(II)Ac₂)₂ (11 mg, 0,025 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a 20 °C se le añadió gota a gota (3 h) una solución de diazoacetato de etilo (571 mg, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml). Después de 15 min a 20 °C, la mezcla de reacción se lavó con H₂O (10 ml). La fase de H₂O se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1→5% en CH₂Cl₂),

dando 300 mg (41%) de éster etílico del ácido 7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (una mezcla 33/64 de isómeros *cis* y *trans*).

RMN ¹H (CDCl₃): 13,13-13,07 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 4,65-3,92 (m, 4H), 3,01-1,95 (m, 5H), 1,29-1,08 (m, 6H).

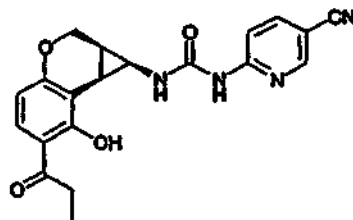
- 5 3d) Ácido (±)-*cis*-7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



- 10 Se sintetizó ácido ±-*cis*-7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 2b a partir de éster etílico del ácido 7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (299 mg, 1,03 mmol, una mezcla 33/64 de isómeros *cis* y *trans*), dando 39,3 mg (15%) de ácido (±)-*cis*-7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco y ácido (±)-*trans*-7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico como un subproducto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1→5% en CH₂Cl₂).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,67 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,36 (dd, 1H), 2,98 (c, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,10 (t, 3H).

- 15 3e) (+)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.



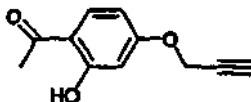
- 20 Se sintetizó (±)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c a partir de ácido +-*cis*-7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (39,3 mg, 0,15 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC (C₁₈, acetonitrilo al 5→95% en H₂O), dando 2,9 mg (5,1%) de (±)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 13,15 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, H), 6,43 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,01 (c, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

25 Ejemplo 4

±-*cis*-1-(6-Acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea

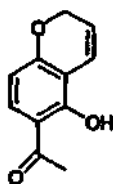
- 4a) 1-(2-Hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona



- 30 Se sintetizó 1-(2-hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona de forma análoga al Ejemplo 3a a partir de 1-(2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (20 g, 131 mmol), dando 22 g (88%) de 1-(2-hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona.

RMN ¹H (CDCl₃): 12,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,72 (d, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H).

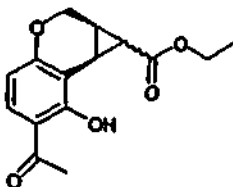
- 4b) 1-(5-Hidroxi-2*H*-cromen-6-il)-etanona



Se sintetizó 1-(5-hidroxi-2*H*-cromen-6-il)-etanona de forma análoga al Ejemplo 3b a partir de 1-(2-hidroxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona (17 g, 89 mmol), dando 6,0 g (35%) de 1-(5-hidroxi-2*H*-cromen-6-il)-etanona.

RMN ¹H (CDCl₃): 12,92 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,79 (dt, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,71 (dt, 1H), 4,89 (dd, 2H), 2,55 (s, 3H).

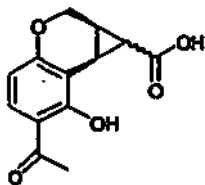
- 5 4c) Éster etílico del ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico



Se sintetizó éster etílico del ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (una mezcla 40/60 de isómeros *cis* y *trans*) de forma análoga al Ejemplo 3c a partir de 1-(5-hidroxi-2*H*-cromen-6-il)-etanona.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 13,05-12,97 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 6,43-6,33 (m, 1H), 4,63-3,94 (m, 4H), 3,02-1,96 (m, 6H), 1,31-1,08 (m, 3H).

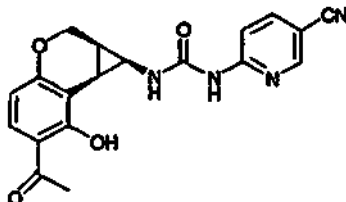
- 4d) Ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



- 15 Se sintetizó ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 1b a partir de éster etílico del ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (2 g, 8,1 mmol, una mezcla 40/60 de isómeros *cis* y *trans*), dando 300 mg (17%) de ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (una mezcla 40/60 de isómeros *cis* y *trans*). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1→5% en CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃): 7,55-7,45 (m, 1H), 6,45-6,30 (m, 1H), 4,65-4,00 (m, 2H), 3,05-1,95 (m, 6H).

- 20 4e) (+)-*cis*-1-(6-Acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea



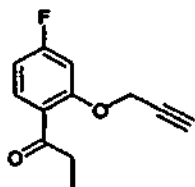
- 25 Se sintetizó (±)-*cis*-1-(6-Acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c a partir de ácido 6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (300 mg, 1,21 mmol, una mezcla 40/60 de isómeros *cis* y *trans*). El producto en bruto se purificó por HPLC (C₁₈, acetonitrilo al 5→95% en H₂O), dando 7,7 mg (17%) de (±)-*cis*-1-(6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea y 9,0 mg (20%) de (±)-*trans*-1-(6-acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea en forma de un subproducto.

RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD): 7,98 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 1H).

Ejemplo 5

(±)-cis-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

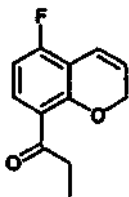
5a) 1-(4-Fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona.



- 5 A una mezcla de NaH (95%, 278 mg, 11 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona (1,68 g, 10 mmol) en DMF (5 ml). Después de 15 min a 0 °C, a la mezcla de reacción se le añadió 3-bromo-propino (3,02 g, 20 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con H₂O (100 ml). La fase de H₂O se lavó con Et₂O (3 x 100 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂), dando 1,40 g (68%) de 1-(4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)propan-1-ona.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,64 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,60 (ddd, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,85 (c, 2H), 2,58 (t, 1H), 1,03 (t, 3H).

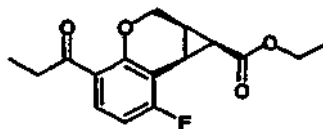
5b) 1-(5-Fluoro-2H-cromen-8-il)-propan-1-ona.



- 15 Se sintetizó 1-(5-fluoro-2H-cromen-8-il)-propan-1-ona de forma análoga al Ejemplo 3b a partir de 1-(4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona (1,34 g, 6,5 mmol), dando 619 mg (46%) de 1-(5-fluoro-2H-cromen-8-il)-propan-1-ona.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,60 (dd, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 5,86 (dt, 1H), 4,76 (dd, 2H), 2,93 (c, 2H), 1,23 (t, 3H).

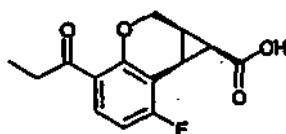
5c) Éster etílico del ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



- 20 Se sintetizó éster etílico del ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento 3c) a partir de 1-(5-fluoro-2H-cromen-8-il)-propan-1-ona (619 mg, 3 mmol), dando 142 mg (16%) de éster etílico del ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico y éster etílico del ácido (±)-trans-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico como un subproducto.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 7,59 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 3,95 (c, 2H); 2,89 (c, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,20 (dd, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 6H).

5d) Ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1 a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

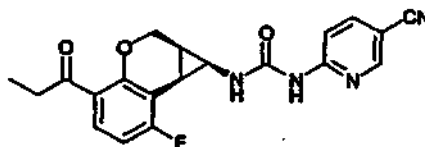


- 30 Se sintetizó ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 1b a partir de éster etílico del ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (140,3 mg, 0,48 mmol), dando 83 mg (65%) de ácido (±)-cis-7-fluoro-4-propionil-

1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclo-propa[c]cromen-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1→5% en CH₂Cl₂).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,15 (s a, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,02 (t, 3H).

5 5e) (±)-*cis*-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea



10 Se sintetizó (±)-*cis*-1-(5-cianopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c a partir de ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (81,9 mg, 0,31 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC (C₁₈, acetonitrilo al 5→95% en H₂O), dando 12 mg (10%) de (±)-*cis*-1-(5-cianopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,76 (c, 2H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 6

15 (±)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

6a) 6-Fluoro-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído.

20 Se añadió tricloruro de boro 1 M en diclorometano (25 ml; 25 mmol) a una solución de 6-fluoro-2,3-dimetoxi-benzaldehído [Cantrell, Amanda S.; Engelhardt, Per; Hoegberg, Marita; Jaskunas, S. Richard; Johansson, Nils Gunnar; y col.; J. Med. Chem.; 39; 21; 1996; 4261-4274] (4,26 g; 23 mmol) en diclorometano (30 ml) manteniendo la temperatura de la reacción a -70 °C. La mezcla de reacción stirred a temperatura ambiente durante una noche y se hidrolizó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió (gel de sílice, AE:Hex, 5:1), dando 3,72 g (94%) de 6-fluoro-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído en forma de cristales de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): 11,61 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,55 (t ap., 1H), 3,87 (s, 3H).

25 6b) 5-Fluoro-8-metoxi-2H-cromeno.

30 Se disolvió 6-fluoro-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (3,32 g, 19 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió DBU (2,97 ml, 19 mmol) seguido de bromuro de viniltrifenilfosfina (7,2 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua, hidróxido sódico al 10%, agua y salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, AE:Hex, 1:20), produciendo 1,2 g de 5-fluoro-8-metoxi-2H-cromeno (34%).

RMN ¹H (CDCl₃): 6,65 (m, 2H), 6,54 (t, 1H), 5,83 (dt, 1H), 4,88 (dd, 2H), 3,83(s, 3H).

6c) Éster etílico del ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3c a partir de 5-fluoro-8-metoxi-2H-cromeno.

35 RMN ¹H (CDCl₃): 6,7-6,5 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,57 (t ap., 1H), 2,20 (t ap., 1H), 2,05 (m; 1H), 1,08 (t, 3H).

6d) Ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 1b a partir de éster etílico del ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

RMN ¹H (CDCl₃): 6,7-6,5 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,61 (t ap., 1H), 2,17 (t ap., 1H), 2,06 (m, 1H).

40 6e) (±)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1c a partir de ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (62 mg, 0,17 mmol). Rendimiento 38 mg (40%).

RMN ¹H (CDCl₃): 10,06 (s a, 1H), 9,40 (d a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,90-3,72 (m, 4H), 2,64 (t ap., 1H), 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 7

(±)-cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

5 7a) 1-Cloro-4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-benceno.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 15a) a partir de 2-cloro-5-fluorofenol (2,5 g). Rendimiento 2,8 g (90%).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,32 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,58 (t, 1H).

7b) 5-Fluoro-8-cloro-2H-cromeno.

10 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 15b) a partir de 1-cloro-4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-benceno (2,8 g). Rendimiento 0,97 g (35%).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,09 (dd, 1H), 6,63 (dt, 1H), 6,56 (t, 1H), 5,84 (dt, 1H), 4,95 (dd, 2H).

7c) Éster etílico del ácido ±-cis-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 15c) a partir de 5-Fluoro-8-cloro-2H-cromeno.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 7,14 (dd, 1H), 6,60 (t, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,60(t ap., 1H), 2,23 (t, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,08 (t, 3H).

7d) Ácido (±)-cis-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 15d) a partir de éster etílico del ácido (±)-cis-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (850 mg). Rendimiento 43 mg (96%).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 8,86 (s a, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,59 (t, 1H), 4,50 (m, 2H), 2,63 (t, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H).

7e) ±-cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 1c) a partir de ácido (±)-cis-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (63 mg). Rendimiento 52 mg (56%).

25 RMN ¹H (CDCl₃): 9,79 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,67 (t, 1H), 4,54(dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,84 (c ap., 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 8

±-cis-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

30 Se preparó ±-cis-1-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea (15 mg, 24%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, a partir de ácido ±-cis-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromeno)-1-carboxílico (40 mg, 0,16 mmol) y 2-amino-5-cloropiridina (76 mg, 0,57 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,29 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 1,96 (m, 1H)

Ejemplo 9

±-cis-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

35 Se preparó ±-cis-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea (13 mg, 19%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, a partir de ácido ±-cis-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromeno)-1-carboxílico (40 mg, 0,16 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina (99 mg, 0,57 mmol).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,27 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 1,97 (m, 1H)

Ejemplo 10,

\pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

10a) 4-Formil-3-hidroxi-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

Una solución de anhídrido tríflico (1,77 ml, 10,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió a una mezcla de 2,4-dihidroxibenzaldehído (1,38 g, 10 mmol) y piridina (0,85 ml, 10,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a -70 °C. El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, AE:Hex, 1:6), dando 1,55 g de 4-formil-3-hidroxi-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (57%).

RMN ¹H (CDCl₃): 11,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,95 (m, 2H).

10b) Se añadieron 3-aliloxi-4-formil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico, carbonato potásico (1,6 g, 11,5 mmol) y bromuro de alilo (1 ml, 11,5 mmol) a una solución de 4-formil-3-hidroxi-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,55 g, 5,7 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió (gel de sílice, AE:Hex, 1:20), dando 1,3 g (73%) de 3-aliloxi-4-formil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 10,47 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,47, (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,69 (d, 2H).

10c) 3-Aliloxi-4-vinil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

Se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,95 g, 5,45 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite) (0,25 g, 6,3 mmol) en THF (35 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la solución anterior se le añadió una solución de 3-aliloxi-4-formil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,3 g, 4,2 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y se extrajo con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE:Hex, 1:20) proporcionó 3-aliloxi-4-vinil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,68 g, 53%).

25 RMN ¹H (CDCl₃): 7,51 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,58 (dt, 2H).

10d) 2H-Cromen-7-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

A una solución de 3-aliloxi-4-vinil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,68 g, 2,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió catalizador de Ru (catalizador de Grubb) (36 mg, 2% en moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de ese periodo, la reacción se completó (CG) y la mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional. La muestra analítica se obtuvo después de la retirada del disolvente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE:Hex, 1:20).

RMN ¹H (CDCl₃): 6,97 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dt, 1H), 5,81 (dt, 1H), 4,98 (dd, 2H).

10e) Éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trifluorometanosulfoniloxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

35 Se añadió Rh(OAc)₂ (19 mg, 2% en moles) a la solución anterior (10d) y la solución de EDA (0,44 ml, 4,4 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadió con una bomba de jeringa durante 5 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó (CG), el diclorometano se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera. La fase orgánica se evaporó y la mezcla en bruto de isómeros *cis* y *trans* (1:1,3) se separó por cromatografía en columna (gel de sílice, AE:Hex, 1:6), dando 0,4 g (50%) de éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trifluorometanosulfoniloxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

40 RMN ¹H (CDCl₃): 7,29 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 2,45 (t, 1H), 2,19 (t, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,03 (t, 3H).

10f) Éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

45 Se mezclaron éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trifluorometanosulfoniloxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (154 mg, 0,42 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 10% en moles) y PPh₃ (44 mg, 40% en moles) en DMF (4 ml) y se pasó una corriente suave de nitrógeno a través de mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió Zn(CN)₂ (74 mg, 0,63 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se evaporó y el residuo se cromatografió (gel de sílice, AE:Hex 1:5), dando 53 mg (52%) de éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

50

RMN ¹H (CDCl₃): 7,33 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,99 (c, 2H), 2,46 (t, 1H), 2,25 (t, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

10 g) Ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

5 Se disolvieron éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (53 mg, 0,22 mmol) y NaOH (35 mg, 0,88 mmol) en una mezcla de metanol y agua (1:1) (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. El metanol se evaporó al vacío y se añadieron 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con éter. La fase de agua se concentró, se acidificó con HCl 1 M a pH ~2 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó, dando 42 mg (90%) de ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 7,33 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 2,53 (t ap., 1H), 2,27 (t ap., 1H), 2,16 (m, 1H).

10h) \pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

15 Se disolvieron ácido \pm -*cis*-5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (42 mg, 0,19 mmol) y TEA (0,032 ml, 0,21 mmol) en 3 ml de tolueno. Se añadieron DPPA (0,046 ml, 0,21 mmol) y 2-amino-5-ciano-piridina (25 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol caliente (3 ml), produciendo 41 mg (63%) de \pm -*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,86 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,57 (c ap., 1H), 2,54 (t ap., 1H), 2,09 (m, 1H).

20 Ejemplo 11

\pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

11a) Éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trimetilsilaniletinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

25 Se mezclaron éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trifluorometanosulfonilo-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (152 mg, 0,41 mmol), DPPP (38 mg, 20, mol%), Pd(dba)₂ (24 mg, 10% en moles), CuI (3 mg, 4% en moles) en 3 ml de trietilamina y se pasó una corriente suave de nitrógeno a través de mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió trimetilsilil-acetileno (0,088 ml, 0,62 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE:Hex, 1:15), dando 0,1 g (77%) de éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trimetilsilaniletinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

30 RMN ¹H (CDCl₃): 7,15 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,96 (c, 2H), 2,38 (t, 1H), 2,13 (t, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,22 (s, 9H).

11b) Ácido \pm -*cis*-5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

35 Se disolvieron éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trimetilsilaniletinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (0,1 g, 0,32 mmol) e hidróxido sódico (0,076 g, 1,9 mmol) en una mezcla de metanol:agua (1:1) (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h y después se acidificó con HCl 1 M a pH ~2 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó, dando 66 mg (97%) de ácido \pm -*cis*-5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

40 RMN ¹H (CDCl₃): 7,17 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,46 (t, 1H), 2,13 (t, 1H), 2,07 (m, 1H).

11c) \pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10h a partir de ácido \pm -*cis*-5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (66,mg, 31 mmol). Rendimiento 53 mg (52%).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,88 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,47 (c, 1H), 2,43 (t ap., 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 12

\pm -*cis*-1-(5-Acetil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea

12a) Éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

5 Se mezclaron éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-trifluorometanosulfonilo-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (117 mg, 0,32 mmol), DPPP (7,3 mg, 50% en moles), Pd(OAc)₂ (2 mg, 25% en moles) y trietilamina (0,09 ml, 0,64, mmol) en DMF (3 ml) y se pasó una corriente suave de nitrógeno a través de mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió butil vinil éter (0,21 ml, 1,6 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Se añadió HCl al 5% (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE:Hex, 1:5), dando 76 mg (91%) de éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 7,52 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,98 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (t, 1H), 2,23 (t, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

12b) Ácido \pm -*cis*-5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10g a partir de éster etílico del ácido \pm -*cis*-5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (76 mg, 29 mmol). Rendimiento 66 mg (97%).

15 RMN ¹H (CDCl₃): 7,52 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (t, 1H), 2,25 (t, 1H), 2,13 (m, 1H).

12c) \pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10h a partir de ácido \pm -*cis*-5-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (66 mg, 28 mmol). Rendimiento 58 mg (59%).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,87 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,55 (c, 1H), 2,55-2,50 (m, 4H, superpuesto sobre pico de DMSO-d₆ residual), 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 13

\pm -*cis*-1-(5-Metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10 a partir de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 8,44 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,82 (d a, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (c, 1H), 2,36 (dd, 1H), 1,86 (m, 1H).

Ejemplo 14

\pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(*N*-acetil-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]quinolin-1-il)-urea

a) *N*-Acetil-1,2-dihidroquinolina.

30 Se disolvió quinolina (19,37 g, 150 mmol) en éter dietílico anhidro (500 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera inerte. Se añadió gota a gota DIBAL 1,5 M en tolueno (100 ml, 150 mmol) durante 2 h y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota anhídrido acético (500 ml) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió cuidadosamente H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y se concentró, dando *N*-acetil-1,2-dihidroquinolina (11,5 g, 44%).

35 b) Éster etílico del ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico.

Se preparó éster etílico del ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1a a partir de *N*-acetil-1,2-dihidroquinolina (10 g, 58 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/hexano 5%→50%), dando éster etílico del ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico (2,0 g, 13%).

40 c) Ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico.

Se preparó ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico (425 mg, 24%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, a partir de éster etílico del ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico (2,0 mg, 7,7 mmol).

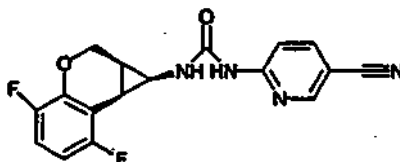
d) \pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(*N*-acetil-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]quinolin-1-il)-urea.

45 Se preparó \pm -*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(*N*-acetil-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]quinolin-1-il)-urea (250 mg, 40%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, a partir de ácido \pm -*cis*-(*N*-acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]quinolin)-1-carboxílico (416 mg, 1,8 mmol).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,51 (s a, 1H), 8,30 (d 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H); 7,44, (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,37 (tr, 1H), 2,0-1,92 (m, 4H)

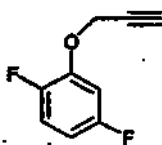
Ejemplo 15

+/- -cis-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea



5

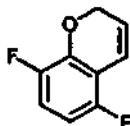
15 a) 2,4-Difluoro-2-propiniloxibenceno.



10

Se disolvieron 2,5-difluorofenol disponible en el mercado (20 g, 0,15 mol), K_2CO_3 (53 g, 0,38 mol) y 3-bromopropino disponible en el mercado (45 g, 0,38 mol) en acetona (300 ml), se calentaron a reflujo durante una noche, se enfriaron y se filtraron. El disolvente se retiró y el producto en bruto se disolvió en éter y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó y el producto en bruto se disolvió de nuevo en una pequeña cantidad de éter y se filtró a través de una columna de Al_2O_3 básico. La evaporación y el secado dieron 20 g (80%) de 2,4-difluoro-2-propiniloxi-benceno.

15b) 5,8-Difluoro-2H-cromeno.

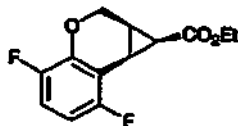


15

Se disolvió 2,4-difluoro-2-propiniloxibenceno (20 g, 0,12 mol) en *N,N*-dietilanilina (100 ml) y se calentó en una atmósfera de argón a 225 °C con un baño de aceite durante 6-8 h. Se añadió éter (150 ml) y la anilina se retiró por extracción usando HCl 2 $M_{(ac.)}$. La purificación por cromatografía (gel de sílice, n-hexano) dio 5,8-difluoro-2H-cromeno 5,8 g (29%)

20

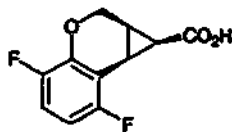
15c) Éster etílico del ácido +/- -cis-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



25

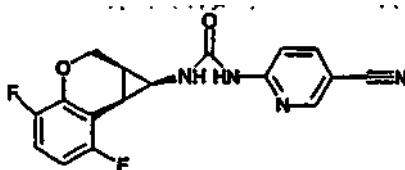
Se disolvió 5,8-difluoro-2H-cromeno (5 g, 0,03 mol), $(\text{Rh(II)Ac}_2)_2$ (0,39 g, 0,00089 mol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) o cloroformo sin etanol. Se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (9,4 ml, 0,0089 mol) en el mismo disolvente durante un periodo de aproximadamente 5 h en una atmósfera de N_2 . Después, el disolvente se retiró al vacío y la mezcla se recogió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 (ac.), agua y salmuera y el disolvente se retiró. El producto (33% cis, 66% trans) se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 0 \rightarrow 0% en n-hexano), dando 2,2 g del compuesto del título (30%).

15d) Ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



Se calentó éster etílico del ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (2 g, 0,008 mol) en LiOH 1 M en metanol-agua (25%) a 80 °C durante 2 h. El volumen se redujo a la mitad y se acidificó. La extracción con éter seguido de cromatografía (gel de sílice, éter) dio el compuesto del título puro (35%)

- 5 e) *(-)-cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

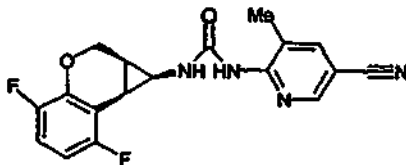


Se preparó *(+/-)-cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (0,2 g, 0,00088 mol), dando 0,130 g (42%) del compuesto del título puro. El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo y cromatografía (gel de sílice, MeOH al 0→1% en éter). El disolvente se evaporó y el sólido se lavó con una solución fría de acetona al 50% en n-hexano.

RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,16 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 6,97-6,86 (m, 2H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).

Ejemplo 16

- 15 *(+/-)-cis*-1-(5-Ciano-3-metil-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

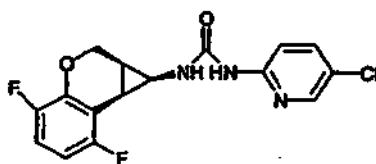


Se preparó *(+/-)-cis*-1-(5-ciano-3-metil-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (168 mg, 0,74 mmol) y 6-amino-5-metil-nicotinonitrilo (109 mg, 0,82 mmol), dando 52 mg de *(+/-)-cis*-1-(5-ciano-3-metil-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea (20%). El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo y cromatografía (gel de sílice, MeOH al 0→25% en éter). El disolvente se evaporó y el sólido se lavó con acetona al 25% en n-hexano.

RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,02 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,66 (t, 1H), 2,03 (m, 1H).

- 25 **Ejemplo 17**

+/- -cis-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

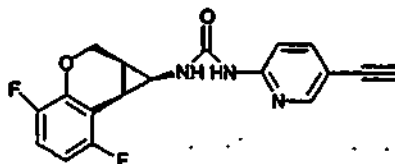


Se preparó *+/- -cis*-1-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (90 mg, 0,4 mmol) y 6-amino-5-cloropiridina (51 mg, 0,44 mmol), dando *+/- -cis*-1-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea (50 mg, 35%). El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo-éter (1:1) y cromatografía (gel de sílice, éter).

RMN ^1H (CDCl_3): 9,2 (s ancho, NH), 8,6 (s ancho, NH), 7,81 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Ejemplo 18

(+/-)-cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il-3-(5-etinil-piridin-2-il)-urea

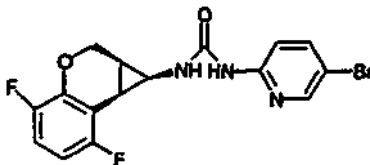


5 Se preparó +/- -cis-1-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-etinil-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (100 mg, 0,4 0,44 mmol) y 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-ilamina (93 mg, 0,49 mmol), dando (25 mg, 17%). El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo-éter (1:1) y cromatografía (gel de sílice, éter). La mezcla obtenida (que contenía el compuesto del título junto con compuesto siliado) se agitó con $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ en agua al 25% en THF durante 30 min y la cromatografía se repitió para obtener +/- -cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-etinil-piridin-2-il)-urea pura.

RMN ^1H (CDCl_3): 9,2 (s ancho, NH), 7,95 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 6,89 (td, 1H), 6,64 (td, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,78 (c, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,62 (t, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H)

15 Ejemplo 19

(+/-)-cis-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

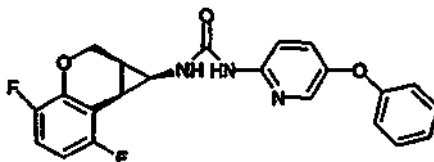


20 Se preparó +/- -cis-1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) y 6-amino-5-bromopiridina (42 mg, 0,24 mmol), dando +/- -cis-1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea (50 mg, 35%). El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo y cromatografía (gel de sílice, éter).

RMN ^1H (CDCl_3): 9,2 (s ancho, NH), 7,88 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,63 (td, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,78 (c, 1H), 2,62 (t, 1H), 1,98 (m, 1H).

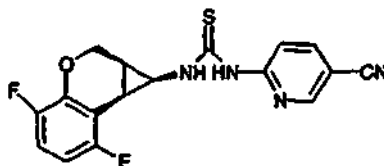
25 Ejemplo 20

+/- -cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-fenoxi-piridin-2-il)-urea.

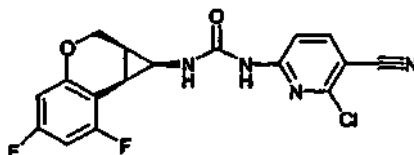


30 Se preparó (+/-)-cis-1-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-fenoxi-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (60 mg, 0,26 mmol) y 6-amino-5-fenoxipiridina (56 mg, 0,29 mmol), dando 32 mg (30%) del compuesto del título. El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y acetato de etilo y cromatografía (gel de sílice, éter al 20% en n-hexano)

35 RMN ^1H (CDCl_3): 7,60 (d, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,94-9,92 (m, 2H), 6,79-7,74 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,36 (dd, 1H), 3,75 (c, 1H), 2,59 (t, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H).

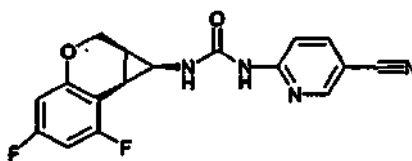
Ejemplo 21(+/-)-cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea

5 Se calentaron ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (113 mg, 0,5 mmol), DPPA (118,6 μ l, 0,55 mmol) y TEA (70,7 μ l, 0,55 mmol) a reflujo en tolueno (2 ml) durante 1 h. Después, se añadieron dioxano (3 ml) y HCl(ac.) (1,5 ml, 6 M) y la mezcla de reacción se dejó durante 1 h a 50 °C. Después, se añadieron éter y agua y las fases se separaron. La fase de agua se lavó con éter y después se hizo alcalina con amoníaco (ac.). La extracción con diclorometano y el secado dieron el intermedio 4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-ilamina, que se trató directamente con 6-isotiocianato-nicotinonitrilo (34 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a TA durante una noche. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetonitrilo frío, dando 30 mg (17%) de (+/-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea pura CL-EM: m/z 358,9

Ejemplo 221-(6-Cloro-5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea

15 Se preparó 1-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (280 mg, 1,21 mmol) y 6-amino-2-cloro-3-cianopiridina (203 mg, 1,33 mmol), dando el compuesto del título en una pequeña cantidad. El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.) y éter y cromatografía (gel de sílice, éter) y se lavó con acetona-éter.

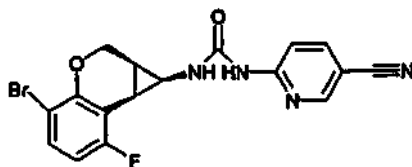
20 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10 (s a, NH), 8,20 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,9 (s a, NH), 6,8 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,2 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,4 (t, 1H), 1,9 (m, 1H).

Ejemplo 231-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea

25 Se preparó 1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (390 mg, 1,72 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (226 mg, 1,89 mmol). El producto en bruto se purificó por extracción entre HCl 0,01 M (ac.), recristalización, varios lavados con acetona y acetonitrilo y cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 1% en éter), dando 28 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,16 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,56-6,34 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,54 (t, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H).

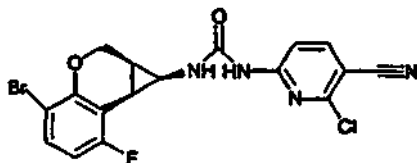
Ejemplo 24

cis-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea

5 Se preparó *cis*-1-(4-bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4-bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (178 mg, 0,62 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (0,81 mg, 0,68 mmol). El producto en bruto se cromatografió (sílice, éter) y se lavó con acetona, dando 40 mg (16%) de *cis*-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 9,85 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 3,35 (t, H), 2,65 (t, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

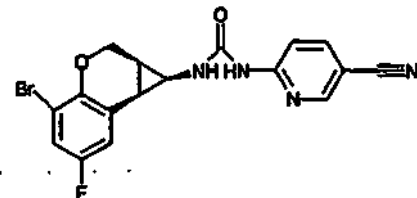
Ejemplo 25

cis-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea

15 Se preparó *cis*-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4-bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (178 mg, 0,62 mmol) y 2-amino-6-cloro-5-cianopiridina (105 mg, 0,68 mmol). El producto en bruto se cromatografió (sílice, MeOH al 0→1% en éter) y se lavó con acetona-hexano, dando 40 mg (13%) de *cis*-1-(4-bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 9,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,1-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 26

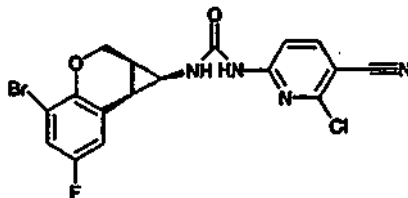
cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea

25 Se preparó *cis*-1-(4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (177 mg, 0,62 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (81 mg, 0,68 mmol). El producto en bruto se extrajo entre éter y HCl 0,02 M (ac.), se cromatografió (sílice, MeOH al 0→1% en éter) y se lavó con acetona-hexano, dando 42 mg (17%) de *cis*-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea.

30 RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,37 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,77 (t, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 27

cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea

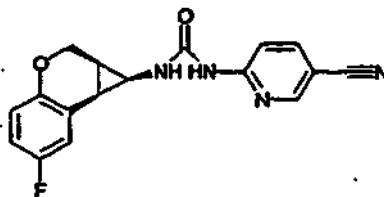


5 Se preparó *cis*-1-(4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (177 mg, 0,62 mmol) y 2-amino-6-cloro-5-cianopiridina (105 mg, 0,68 mmol). El producto en bruto se extrajo entre éter y HCl 0,01 M (ac.), se cromatografió (sílice, MeOH al 0 → 1% en éter) y se lavó con acetona-hexano, dando 46 mg (17%) de *cis*-1-(4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 9,41 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H).

Ejemplo 28

cis-1-(5-cianopiridin-2-il)-3-(6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea

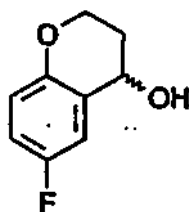


15 Se preparó *cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 1c) pero usando ácido *cis*-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (168 mg, 0,8 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (105 mg, 0,88 mmol). El producto en bruto se extrajo entre éter y HCl 0,01 M_(ac.), se cromatografió (sílice, MeOH al 0→1% en éter) y se lavó con acetona-hexano, dando solo 10 mg (4%) de *cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(6-fluoro-1,1 a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea.

20 RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,16 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84 (td 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,67 (t, 1H), 2,39 (dd, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H).

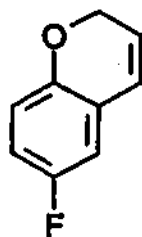
Ejemplo 29Intermedios

29a) 6-Fluorocroman-4-ol



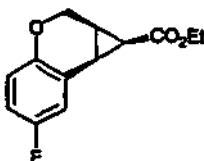
25 Se disolvió 6-fluorocroman-4-ona (10 g, 61 mmol) en etanol (100 ml). Se añadió NaBH₄ (exceso) y se enfrió en un baño de hielo. Después, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 h. La purificación por cromatografía (gel de sílice, éter-hexano, 1:5) dio 8, g (80%) de 6-fluoro-croman-4-ol puro.

30 29b) 6-Fluoro-2H-cromeno



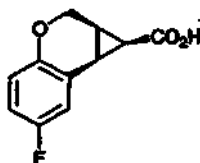
Se disolvieron 6-fluorocroman-4-ol (8 g, 48 mmol) y ácido tolueno-4-sulfónico (1 g) en tolueno y se calentaron a reflujo durante una noche con retirada posterior del agua. Después, la mezcla se enfrió, se lavó con NaHCO_3 (ac.) y se purificó por cromatografía (gel de sílice, n-hexano), dando 4,2 g (52%) de 6-fluoro-2H-cromeno puro.

- 5 29c) Éster etílico del ácido +/-cis-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico



Este Compuesto se preparó de forma análoga a éster etílico del ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico pero usando 6-fluoro-2H-cromeno, dando 1,9 (29%) del compuesto del título.

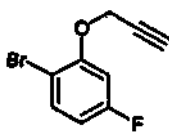
- 29d) Ácido *cis*-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico



10

Este compuesto se preparó de forma análoga a ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico pero usando éster etílico del ácido *cis*-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (1,9 g, 8 mmol), dando 350 mg (21%) de ácido *cis*-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico puro.

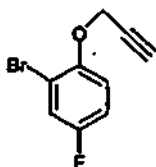
- 29e) 1-Bromo-4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-benceno



15

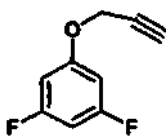
Este compuesto se preparó de forma análoga a 2,4-difluoro-2-propiniloxi-benceno pero usando 2-bromo-5-fluorofenol (15 g, 78 mmol), dando 1-bromo-4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-benceno 15,6 g (87%)

- 29f) 2-Bromo-4-fluoro-1-prop-2-iniloxi-benceno



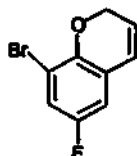
- 20 Este compuesto se preparó de forma análoga a 2,4-difluoro-2-propiniloxi-benceno pero usando 2-bromo-4-fluorofenol (15 g, 78 mmol), dando 2-bromo-4-fluoro-1-prop-2-iniloxi-benceno 15, g (84%).

- 29 g) 1,3-difluoro-5-prop-2-iniloxi-benceno



Este compuesto se preparó de forma análoga a 2,4-difluoro-2-propiniloxibenceno pero usando 3,5-difluoro-fenol (14 g, 107 mmol), dando 1,3-difluoro-5-prop-2-iniloxi-benceno 12 g (67%).

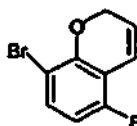
29h) 8-Bromo-6-fluoro-2H-cromeno



5

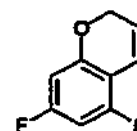
Este compuesto se preparó de forma análoga a 5,8-difluoro-2H-cromeno pero usando (15 g, 65 mmol) de 2-bromo-4-fluoro-1-prop-2-iniloxibenceno, dando el compuesto del título (7 g, 46%)

29i) 8-Bromo-5-fluoro-2H-cromeno



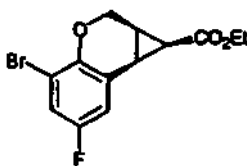
10 Este compuesto se preparó de forma análoga a 5,8-difluoro-2H-cromeno pero usando (15 g, 65 mmol) de 1-bromo-4-fluoro-2-prop-2-iniloxibenceno, dando el compuesto del título (3,7 g, 25

29j) 5,7-Difluoro-2H-cromeno



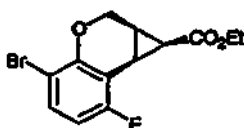
15 Este compuesto se preparó de forma análoga a 5,8-difluoro-2H-cromeno pero usando (18 g, 107 mmol) de 1,3-difluoro-5-prop-2-iniloxibenceno y PEG-200 como disolvente, dando el compuesto del título (4 g, 23%).

29k) Éster etílico del ácido +/- -cis-4-bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico



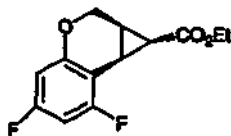
20 Este compuesto se preparó de forma análoga a éster etílico del ácido +/- -cis-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico pero usando 5 g (22 mmol) de 8-bromo 6-fluoro-2H-cromeno, dando 1,9 g (30%) de éster etílico del ácido cis-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

29l) Éster etílico del ácido +/- -cis-4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico



25 Este compuesto se preparó de forma análoga a éster etílico del ácido +/- -cis-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico pero usando 3,5 g (15,3 mmol) de 8-bromo-5-fluoro-2H-cromeno, dando 1,6 g (33%) de éster etílico del ácido +/- -cis-4-bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

29m) +/- -*cis*-5,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico éster etílico del ácido.



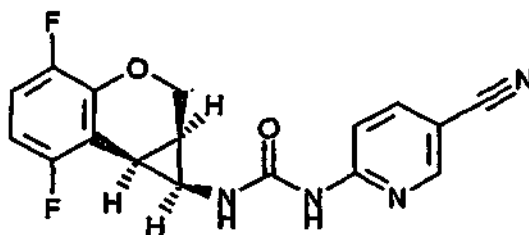
5 Este compuesto se preparó de forma análoga a éster etílico del ácido +/- -*cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico pero usando 2 g (12 mmol) de 5,7-difluoro-2*H*-cromeno, dando 0,9 g (29%) de éster etílico del ácido +/- -*cis*-5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

Ejemplo 30

Isómeros ópticos de *cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

10 Se separó (+/-)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea racémica (véase el Ejemplo 15) en compuestos ópticamente activos usando una AGP quiral 150 x 10 mm, 5 μ m; Columna Crom Tech LTD. El caudal se ajustó a 4 ml/min. La fase móvil fue HOAc 10 mM al 89% en vol./NH₄OAc en acetonitrilo. SE observaron dos picos de elución. El segundo isómero en eluir, que típicamente muestra rotación negativa, es particularmente activo.

15 Sin desear quedar ligado a esta observación, se cree que el isómero de elución más lenta tiene la configuración absoluta que se representa a continuación, que se ha establecido por referencia a coordinados cristalográficos de rayos X del análogo sin sustituir del Ejemplo 1 ligado dentro de la enzima transcriptasa inversa. La configuración que se representa a continuación se observa claramente en la estructura resuelta, mientras que el otro enantiómero no está presente.



Ejemplo 31

(-)-*cis*-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

20 Se separó (+/-)-*cis*-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea racémica (véase el Ejemplo 17) en compuestos ópticamente activos usando una AGP quiral 150 x 10 mm, 5 μ m; Columna Crom Tech LTD. El caudal se ajustó a 4 ml/min. La fase móvil fue HOAc 10 mM al 89% en vol./NH₄OAc en acetonitrilo. Se observaron dos picos de elución a 27,7 min y 33,2 min. El isómero del título que eluyó a 33,2 min, y que mostraba típicamente rotación negativa, es particularmente activo.

Ejemplo 32

(-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

a) Resolución del ácido *cis*-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico racémico.

30 Se disolvieron 0,32 g (1,32 mmol) de ácido *cis*-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico racémico en acetonitrilo caliente (50 ml) y se añadió (1*R*,2*R*)-2-benciloxiciclopentilamina (0,25 g, 1,32 mmol). La solución resultante se dejó cristalizar. Después de unas horas, las aguas madre se decantaron y los cristales se lavaron con acetonitrilo. La segunda cristalización en acetonitrilo dio 92 mg de la sal diastereomérica pura. La sal se trató con HCl 1 M y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó, dando 0,05 g de ácido *cis*-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico enantiomérico.

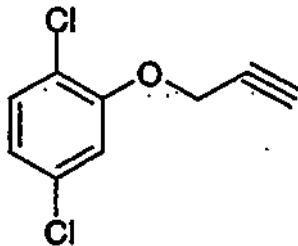
35

b) (-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1c) a partir de ácido *cis*-7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahydro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico enantiomérico (50 mg). Rendimiento 60,2 mg (84%). $[\alpha]_D = -0,388$ (c = 0,5, CHCl₃).

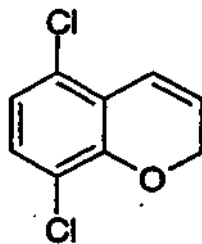
Ejemplo 33+/-cis-N-(5-ciano-2-piridinil-N-(4,7-dicloro-1,1a, 2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea

a) 1,4-dicloro-2-(2-propinilo)oxibenceno



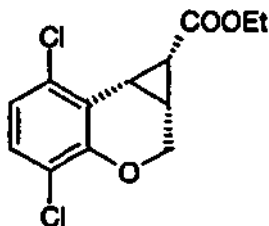
5 Se mezcló 2,5-diclorofenol (8 g, 49 mmol) con carbonato potásico (13,6 g, 98 mmol) y una solución al 80% de bromuro de propargilo en tolueno (11 ml, 98 mmol) en acetona (100 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetona. La solución de acetona obtenida se concentró por evaporación rotatoria y se mantuvo al vacío durante 5 h. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con rendimiento cuantitativo. Se usó para transformaciones adicionales sin purificación adicional.

10 b) 5,8-dicloro-2H-cromeno



Se desgasificó 1,4-dicloro-2-(2-propinilo)oxibenceno y se calentó con agitación en una atmósfera de argón durante 4 h a 224 °C. Después, la mezcla de reacción se destiló en un aparato Kugelrohr (150-175 °C/4,1 kPa), dando 3,58 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 36% a partir del diclorofenol de partida.

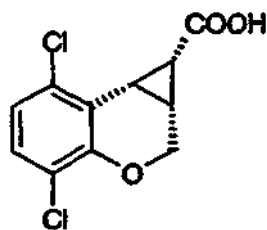
15 c) 4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de +/-cis-etilo



20 Se disolvió 5,8-dicloro-2H-cromeno (3,15 g, 16 mmol), (Rh(II)Ac₂)₂ (30 mg, 0,1% en moles) en cloruro de metileno seco desgasificado (3 ml). Se añadió diazoacetato de etilo (3 ml, 2 equiv.) en el mismo disolvente mediante una jeringa a un caudal de 0,4 ml/h durante un periodo de aproximadamente 5 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl (ac.), agua y salmuera y el disolvente se retiró. El producto (45% cis, 55% trans) se purificó por cromatografía sobre sílice (200 g, acetato de etilo/n-hexano 1:15), dando 0,9 g del producto cis puro (racemato). Rendimiento del 20%. M⁺ = 287.

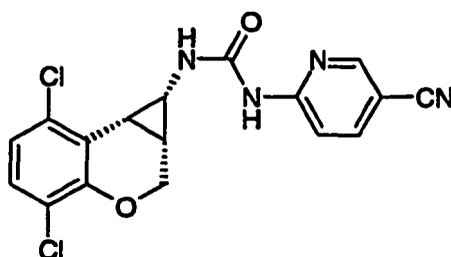
25 RMN ¹H (CDCl₃): 7,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,59 (dd, 1H, J = 12,02, J₂ = 7,03), 4,48 (dd, 1H, J₁ = 12,02, J₂ = 4,10), 4,07-3,94 (m, 3H), 2,62 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 2,27 (t, 1H, J = 8,36 Hz), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,1 (t, 3H).

d) Ácido +/-cis-4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico



Se mezcló 4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de +/-*cis*-etilo con metanol (3 ml) y una solución en agua de NaOH (1,5 equiv., 3 ml) y se calentó con agitación durante 1,5 h a 60 °C. La extracción de la mezcla de reacción básica en hexano mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se acidificó con exceso de solución 3 M de HCl (pH = 1). El precipitado formado se recogió por succión y se lavó con agua. El sólido de color blanco obtenido se secó a alto vacío (rendimiento del 80%).

e) +/-*cis*-*N*-(5-ciano-2-piridinil)-*N'*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea

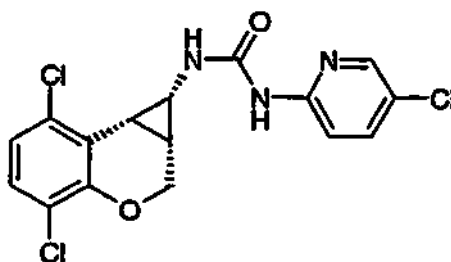


Se mezcló ácido +/-*cis*-4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) con tolueno (3 ml), trietilamina (1,1 equiv.), 5-ciano-2-aminopiridina (1,1 equiv.) y DPPA (1,1 equiv.) y se burbujó con argón durante aproximadamente 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 115 °C durante 3 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se mezcló con una pequeña cantidad de etanol seco. El precipitado formado se recogió por succión y se lavó con etanol (2 x 2 ml). El producto deseado (isómero +/-*cis*) se obtuvo en forma de un polvo de color beige-blanco (65 mg, rendimiento del 45%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,83 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,55-3,45 (m, ~1H solapado con señal de H₂O), 2,54 (dd, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 34

+/-*cis*-*N*-(5-cloro-2-piridinil)-*N'*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea

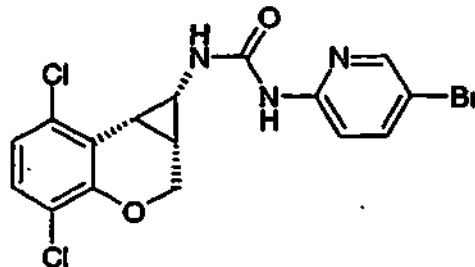


Se sintetizó +/-*cis*-*N*-(5-cloro-2-piridinil)-*N'*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 33 a partir de ácido +/-*cis*-4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) y 2-amino-5-cloropiridina (1,1 equiv.), dando 66 mg de producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento del 44%.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86 (s a, ~1H), 7,83 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 35

+/-cis-N-(5-bromo-2-piridinil)-N'-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea

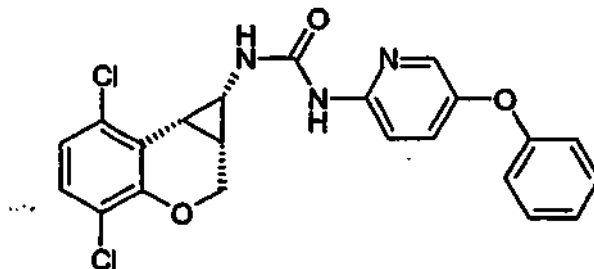


- 5 Se sintetizó +/-cis-N-(5-bromo-2-piridinil)-N'-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 33 a partir de ácido +/-cis-4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina (1,1 equiv.), dando 35 mg de producto en forma de un polvo de color gris. Rendimiento del 21%.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (s a, ~1H), 7,83 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,54 (dd, ~1H solapado con señal de DMSO), 2,08-2,01 (m, 1H).

10 Ejemplo 36

+/-cis-N-(5-Fenoxi-2-piridinil)-N'-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea



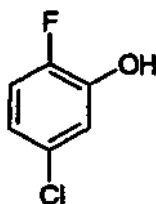
- 15 Se sintetizó +/-cis-N-(5-fenoxi-2-piridinil)-N'-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea de forma análoga al Ejemplo 33 a partir de ácido +/-cis-4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (58 mg, 0,22 mmol) y 2-amino-5-fenoxipiridina (1,1 equiv.), dando 49 mg de producto en forma de un polvo de color ligeramente parduzco. Rendimiento del 49%.

RMN ¹H (CDCl₃): 9,30 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,16-7,10 (dd, ~1H solapado con señal de CHCl₃), 7,05 (d, 1H), 6,97-6,90 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

20 Ejemplo 37

+/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-ciano-2-piridinil)urea

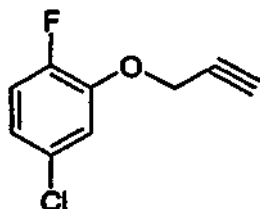
a) 5-cloro-2-fluorofenol



- 25 Se disolvió 5-cloro-2-fluoroanilina (10 g, 68 mmol) en ácido sulfúrico 6 M y se enfrió en un baño de hielo/salmuera a -5 °C. A la suspensión agitada se le añadió gota a gota la solución de NaNO₂ (5,2 g, 76 mmol) en la cantidad mínima de agua a una temperatura no superior a -2 °C. Después de la adición, la solución de color amarillo transparente formada se dejó en agitación durante 30 min más con refrigeración. Se disolvió CuSO₄ en agua (80 ml) y se mezcló

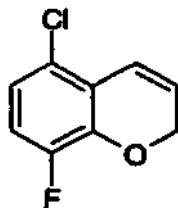
con ácido sulfúrico (32 ml). La solución de sal diazonio se añadió gota a gota a la solución de sulfato de cobre precalentada (160 °C) y el producto se retiró del matraz de reacción por destilación con vapor. La reacción tardó en completarse aproximadamente 2 h. La solución de agua/fenol se extrajo en éter, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio 4 g de fenol en bruto (40%).

- 5 b) 4-cloro-1-fluoro-2-(2-propinilo)oxibenceno



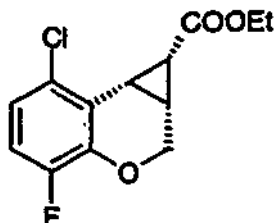
Se sintetizó 4-cloro-1-fluoro-2-(2-propinilo)oxibenceno de forma análoga al Ejemplo 33a a partir de (4 g, 27 mmol) de 4-cloro-1-fluorofenol, dando 4,6 g de producto (purificado por cromatografía en columna sobre sílice, acetato de etilo/n-hexano 1:15) en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento del 90%.

- 10 c) 5-cloro-8-fluoro-2H-cromeno



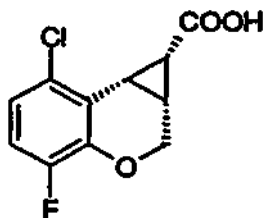
Se sintetizó 5-cloro-8-fluoro-2H-cromeno de forma análoga al Ejemplo 33b) a partir de 4-cloro-1-fluoro-2-(2-propinilo)oxibenceno (4,6 g, 25 mmol), dando 1 g de producto (purificado por cromatografía en columna sobre alúmina, acetato de etilo/n-hexano 1:15) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento del 22%.

- 15 d) +/--cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de etilo



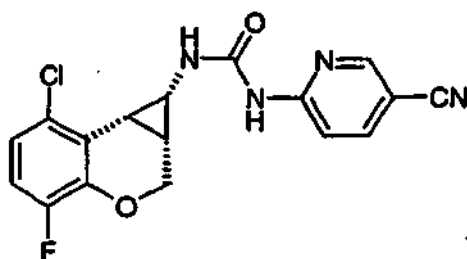
- 20 Se sintetizó +/--cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de etilo de forma análoga al Ejemplo 33c a partir de 5-cloro-8-fluoro-2H-cromeno (1 g, 5,4 mmol), dando 360 mg del producto +/--cis (purificado por cromatografía en columna sobre sílice, acetato de etilo/n-hexano 1:20) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 25%.

- e) ácido +/--cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico



- 25 Se sintetizó ácido +/--cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 33d a partir de +/--cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de etilo (360 mg, 1,3 mmol), dando 259 mg del ácido +/--cis (80%).

- f) +/--cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-ciano-2-piridinil)urea

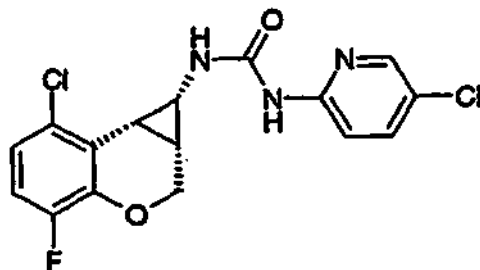


5 Se sintetizó *+/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-ciano-2-piridinil)urea* de forma análoga al Ejemplo 33e a partir de ácido *+/-cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico* (60 mg, 0,25 mmol) y 2-amino-5-cloropiridina (1,1 equiv.), dando 59 mg de producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento del 66%.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,47 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 4,39 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,51 (dd, ~1H solapado con señal de DMSO), 2,08-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 38

+/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-cloro-2-piridinil)urea

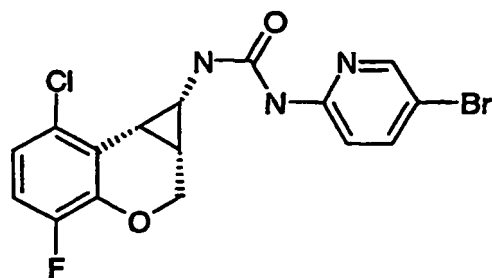


10 Se sintetizó *+/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-cloro-2-piridinil)urea* de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de ácido *+/-cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico* (60 mg, 0,25 mmol) y 2-amino-5-cloropiridina (1,1 equiv.), dando 59 mg de producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento del 65%.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,47 (s a, 1H), 7,89 (d, H), 7,80 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,39 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,51 (dd, ~1H solapado con señal de DMSO), 2,06-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 39

+/-cis-N-(5-bromo-2-piridinil)-N'-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea

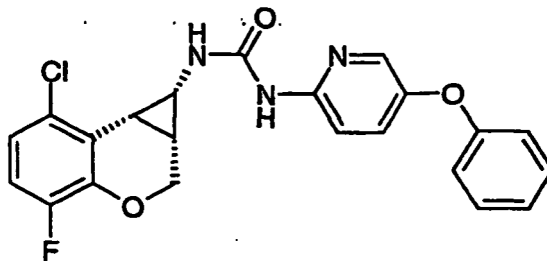


20 Se sintetizó *+/-cis-N'-(5-bromo-2-piridinil)-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea* de forma análoga al Ejemplo 32e a partir de ácido *+/-cis-7-cloro-4-fluoro-1,1 a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico* (60 mg, 0,25 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina (1,1 equiv.), dando 56 mg de producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento del 55%.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,46 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,51 (dd, ~1H solapado con señal de DMSO), 2,07-2,00 (m, 1H).

Ejemplo 40

+/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N'-(5-fenoxi-2-piridinil)urea



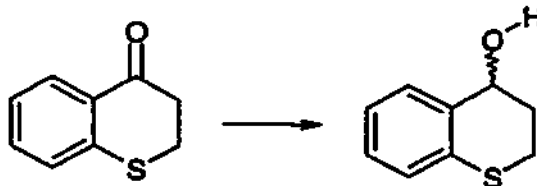
- 5 Se sintetizó +/-cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-N-(5-fenoxi-2-piridinil)urea de forma análoga al Ejemplo 32e a partir de ácido +/-cis-7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (60 mg, 0,25 mmol) y 2-amino-5-fenoxipiridina (1,1 equiv.), dando 76 mg de producto en forma de un polvo de color ligeramente parduzco. Rendimiento del 73%.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 9,33 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, ~1H solapado con señal de CHCl₃), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 41

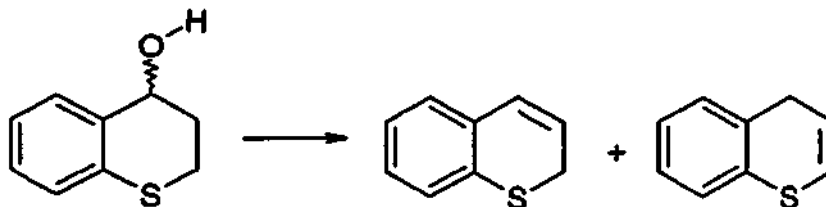
N-[(1S,1aR,7bR) o (1R,1aS,7bS)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]-[1]benzotiopiran-1-il]-N'-(5-ciano-2-piridinil)urea

a) 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-ol



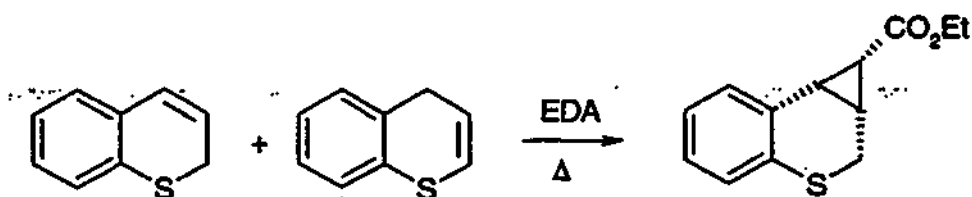
- 15 Una solución de tiocroman-4-ona (9 g) en éter (27 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (0,53 g) en éter (54 ml). Después de que terminara la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hielo, seguido de agua y una solución de H₂SO₄ al 20%. La fase de agua se lavó dos veces con éter. La fase de éter se lavó dos veces con NaOH 2 N y una vez con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El aceite transparente (8,9 g) cristalizó después de unas horas. Rend. = 97%

- 20 b) 2H-1-benzotiopirano y 4H-1-benzotiopirano



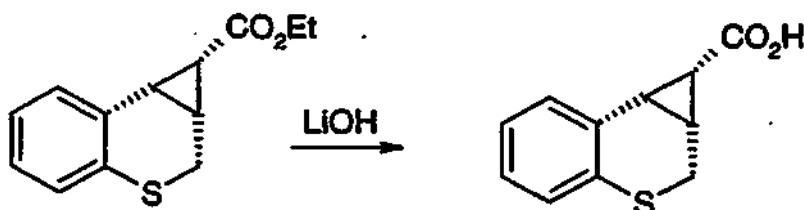
- 25 Se pusieron 4-tiocromanol (8,9 g) y sulfato del ácido potásico (0,89 g) en un matraz y se evacuaron a 1 mm. El matraz se puso en un baño calentado a 90 °C hasta que el alcohol se fundió. El agitador magnético se inició y el baño se llevó lentamente a 120 °C. La deshidratación fue rápida y destiló una mezcla del producto y agua y se recogió en un receptor enfriado con hielo. El producto se recogió en éter y se secó. El producto en bruto (7 g, Rend. = 88%) no se purificó. El análisis por RMN mostró la presencia de un 10% del 4H-1-benzotiopirano.

c) Éster etílico del ácido 1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c][1]benzotiopiran-1-carboxílico, (1S,1aR,7bR) o (1R,1aS,7bS)



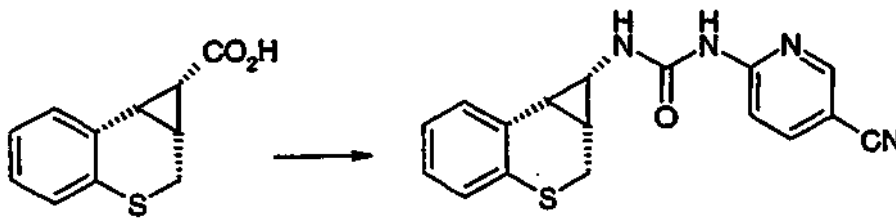
5 Se añadió lentamente diazoacetato de etilo lentamente a 500 mg de tiocromeno a 140 °C. La reacción se siguió de cromatografía de gases y se detuvo cuando se consumió todo el material de partidas (aproximadamente 7 horas). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter al 5% en hexano). El isómero cis (46,5 mg, Rend. = 6%) se identificó por espectroscopía RMN.

d) Ácido 1,1a,2,7b,tetrahidro-ciclopropa[c][1]benzotiofuran-1-carboxílico, (1S,1aR,7bR) o (1R,1aS,7bS)



10 Una mezcla del isómero cis (46,5 mg) y LiOH (4 equiv., 19 mg) en 5 ml de metanol/H₂O al 25% se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter. La fase de agua se acidificó con HCl concentrado y se extrajo dos veces con diclorometano. Después del secado, la fase orgánica se evaporó y dio el ácido deseado (30 mg). Rend. = 73%.

e) *N*-[(1S,1aR,7bR) o (1R,1aS,7bS)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c][1]benzotiofuran-1-il]-*N*-(5-ciano-2-piridinil)urea



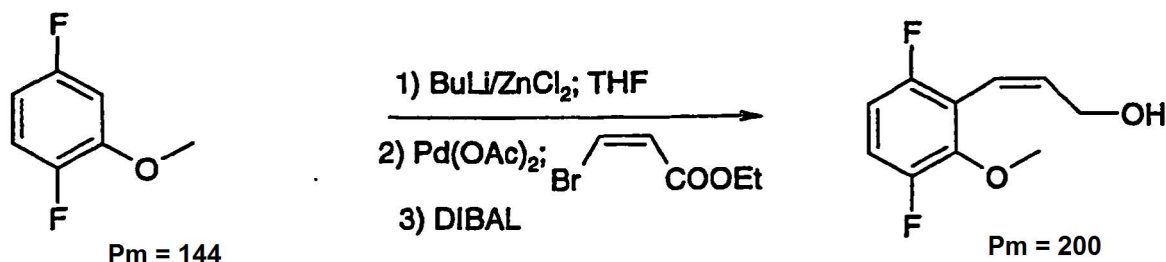
15 El ácido cis (30 mg) se calentó a reflujo durante 4 horas en tolueno (2 ml) en presencia de Et₃N (0,02 ml), azida difenilfosfónico (0,03 ml) y 2-amino-6-cianopiridina (19,5 mg). Después de un periodo de refrigeración, la fase de tolueno se lavó con agua, seguido de una solución de HCl (0,01 M). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 2/Hexano 1) y dio 10 mg del compuesto deseado. Rend. = 22%.

20 ¹H (DMSO-d₆): 1,96 (1H, m); 2,30 (1H, t, 8,6); 2,71 (1H, ddt, 13,65, 6,24); 3,24 (2H, m); 7,19 (3H, m); 7,37 (1H, dd, 7,4, 1,56); 7,42 (1H, dd, 9,0, 3,1); 7,60 (1H, NH); 8,02 (1H, dd, 9,0, 2,3); 8,15 (1H, s); 9,89 (1H, NH) Mass: 322 (M⁺), 321 (M-H)

Ejemplo 42

Ácido (1S,1aR,7bS)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico

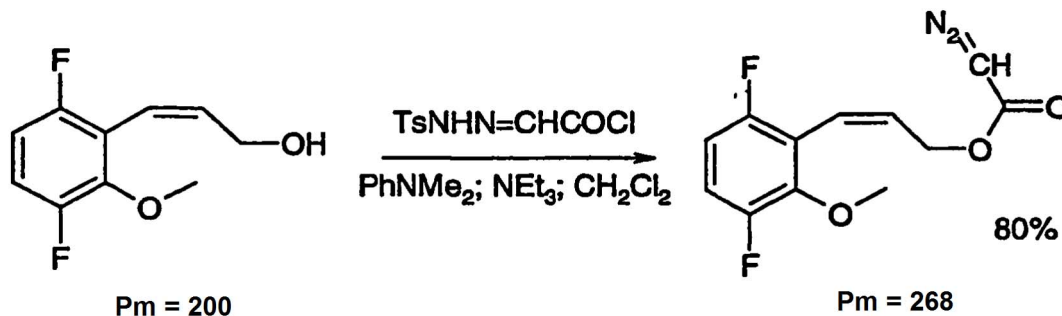
a) (2Z)-3-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-2-propen-1-ol.



Una solución de BuLi (2,5 M) en hexano (9,6 ml; 0,024 mol) se añadió a una solución agitada de 2,5-difluoroanisol (2,88 g, 0,02 mol) en THF seco (30 ml) a -70 °C, seguido, después de 2 h, de una solución de cloruro de cinc (3,6 g; 0,026 mol) en THF seco (50 ml). Se dejó que la temperatura de la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (8 mg; 0,2% en moles), seguido de *cis*-3-bromoacrilato de etilo (3,58 g; 0,02 mol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -78 °C y se añadieron gota a gota 60 ml (0,06 mol) de DIBAL (solución 1 M en hexanos). La agitación se continuó a -78 °C durante 2 h y durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y todos los sólidos se disolvieron mediante la adición de HCl. La fase orgánica se diluyó con éter, se separó, se lavó con HCl 5 N y salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se destiló con Kugelrohr (1,5 kPa, 150 °C), dando 3,7 g (92%) de (2Z)-3-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-2-propen-1-ol en bruto, que contenía ~6% de otros regioisómeros. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,00 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 6,31 (d ap., 1H); 6,12 (dt ap., 1H); 4,08 (t a, 2H); 3,89 (d, 3H); 1,80 (t a, 1H).

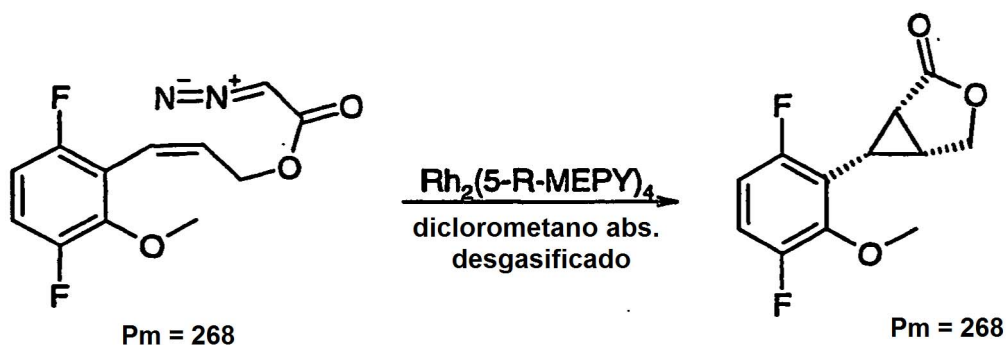
b) diazoacetato de (2Z)-3-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)prop-2-enilo



La *p*-toluenosulfonilhidrozona de cloruro del ácido glioxílico (5,16 g; 0,02 mol) se añadió a una solución de (2Z)-3-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-2-propen-1-ol (3,6 g; 0,018 mol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) a -5 °C y se añadió lentamente *N,N*-dimetilaniлина (2,5 ml; 0,02 mol). Después de agitar durante 30 min a -5 °C, se añadió lentamente Et₃N (12 ml; 0,09 mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a -5 °C y después durante 30 min a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió agua (~50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (sílice, AE:Hex; 1:15) dio 3,86 g (80%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,00 (m, 1H); 6,76 (m, 1H); 6,41 (d ap., J = 12,2 Hz; 1H); 6,00 (dt ap., J = 12,2; 6,10 Hz; 1H); 4,71 (s a, 1H); 4,67 (dt, 2H); 3,89 (d, 3H).

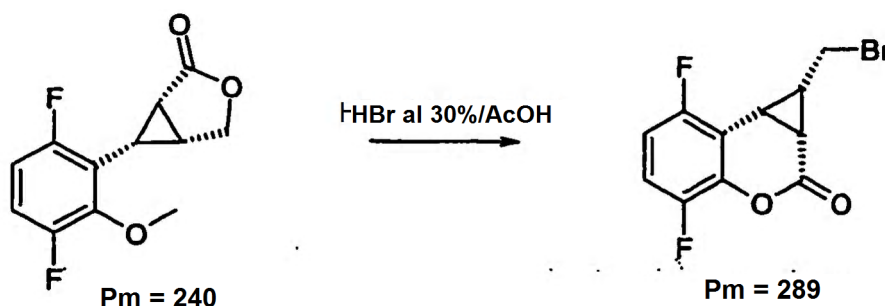
c) (1S,5R,6S)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona.



Se disolvió diazoacetato de (2Z)-3-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)prop-2-enilo (3,45 g, 0,013 mol) en 100 ml de diclorometano seco desgasificado y se añadió gota a gota a la solución de catalizador de Doyle quiral (Aldrich, también disponible en Johnsson Matthey, 10 mg, 0,1% en moles) en 50 ml de diclorometano en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante un periodo de ~6 h. El color azul inicial se volvió oliva al final de la adición. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, AE:Hex, 1:5 → 1:1), dando 2,72 g (88%) de (1S,5R,6S)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona en forma de un sólido incoloro. La pureza enantiomérica podría comprobarse en esta etapa usando una columna Chiracel OD, IPA al 10% en hexano - 94% de ee.

5 RMN ^1H (CDCl_3): 7,00 (m, 1H); 6,72 (m, 1H); 4,33 (dd, 1H); 4,10 (d, 1H); 4,02 (d, 3H); 2,66 (m, 2H); 2,37 (t, 1H).

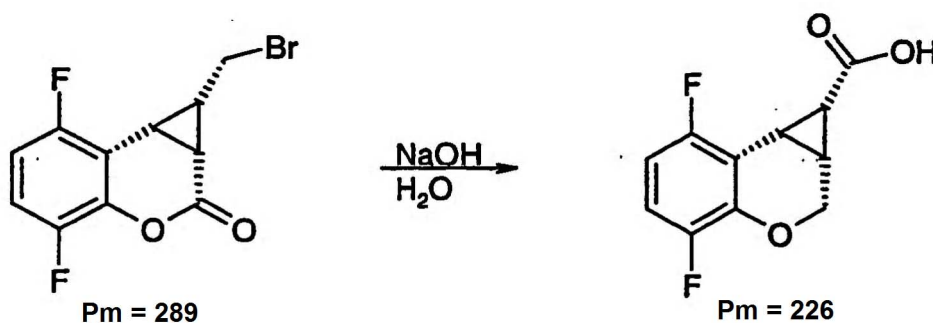
d) (1S,1aR,7bS)-1-(bromometil)-4,7-difluoro-1a,7b-dihidrociclopropa[c]cromen-2(1H)-ona.



Se mezcló (1S,5R,6S)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (130 mg, 0,55 mmol) con 1,2 ml de HBr al 30%/AcOH (6 mmol) y se calentó en un recipiente cerrado herméticamente con agitación durante aproximadamente 4 h a 90 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se mezcló con agua y se extrajo en éter dietílico (3 x 20 ml). El extracto de éter se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración dio 160 mg de un material sólido de color blanco. Rendimiento del 98%.

15 RMN ^1H (CDCl_3): 7,08 (m, 1H); 6,88 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,06 (t, 1H); 2,96 (dd, 1H); 2,64 (dd, 1H); 2,46 (m, 1H).

20 e) Ácido (1S,1aR,7bS)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

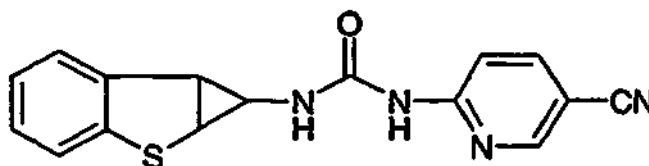


- 5 Se mezcló (1*S*,1*aR*,7*bS*)-1-(bromometil)-4,7-difluoro-1*a*,7*b*-dihidrociclopropa[*c*]cromen-2(1*H*)-ona (360 mg, 1,2 mmol) con la solución de NaOH (0,1 g, 2,5 mmol) en 5 ml de agua y se calentó con agitación durante 1 h a 90 °C. Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo en éter dietílico (2 x 20 ml). La fase de agua se acidificó con HCl conc. El precipitado formado se recogió por filtración, dando 180 mg de producto puro. Las aguas madre se extrajeron en éter, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración dio 70 mg más de producto (que contenía hasta el 15% de impurezas). Rendimiento global de aproximadamente el 92%.

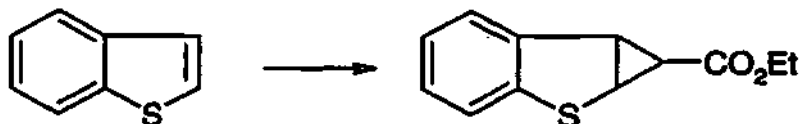
RMN ¹H (CDCl₃): 6,86 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 4,48 (m, 2H); 2,62 (t, 1H); 2,20 (t, 1H); 2,11 (m, 1H).

Ejemplo 43

- 10 (+/-)-*cis*-*N*-[1*a*,6*b*-dihidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopropa[*d*]tien-1-*il*]-*N'*-(5-ciano-2-piridinil)-urea



- a) Éster *cis* etílico del ácido 1*a*,6*b*-dihidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopropa[*d*]tiofeno-1-carboxílico, (1*S*,1*aS*,6*bR*) o (1*R*,1*aR*,6*bS*)



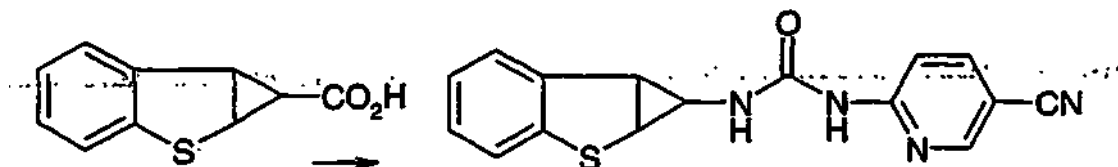
- 15 Se añadió lentamente diazoacetato de etilo a 10 g de tiofeno a 140 °C. La reacción se comprobó por cromatografía de gases y se interrumpió después de 7 horas. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (éter al 5% en hexano). El isómero *cis* (917 mg, Rend. = 6%) se identificó por espectroscopía RMN. Referencia: Badger G.M. y col., J. Chem. Soc., 1958, 1179-1184, Badger G.M. y col., J. Chem. Soc., 1958, 4777-4779,

- b) Ácido *cis*-1*a*,6*b*-dihidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopropa[*d*]tiofeno-1-carboxílico, (1*S*,1*aS*,6*bR*) o (1*R*,1*aR*,6*bS*)



- 20 Una mezcla del isómero *cis* (443 mg), LiOH (193 mg) en 15 ml de metanol/H₂O al 25% se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter. La fase de agua se acidificó con HCl concentrado y se extrajo dos veces con diclorometano. Después del secado, la fase orgánica se evaporó y dio el ácido deseado (313,6 mg). Rend. = 81%.

- 25 c) (+/-)-*cis*-*N*-[1*a*,6*b*-dihidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopropa[*d*]tien-1-*il*]-*N'*-(5-ciano-2-piridinil)-urea



- 30 El ácido *cis* (313 mg) se calentó a reflujo durante 4 horas en tolueno (20 ml) en presencia de Et₃N (0,25 ml), difenil fosforil azida (0,3 ml) y 2-amino-6-cianopiridina (220 mg). Después de un periodo de refrigeración, la fase de tolueno se lavó con agua, seguido de una solución de HCl (0,01 M). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 2/Hexano 1) y dio 10 mg del compuesto deseado. Rend. = 2%.

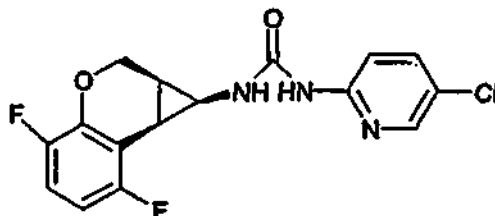
¹H (DMSO-*d*₆): 3,32 (1H, m); 3,39 (1H, td, 8,05, 7,69); 3,52 (1H, dd, 7,69, 6,22); 7,08 (1H, td, 7,32, 1,1); 7,15 (1H, td, 7,32, 1,1); 7,22 (1H, dd, 8,4, 0,8); 7,39 (2H, m); 7,50 (1H, NH); 8,00 (1H, dd, 8,79, 2,2); 8,23 (1H, d, 2,2); 9,76 (1H, NH)

^{13}C (DMSO- d_6): 25,6 (CH), 29,5 (CH), 33,7 (CH), 101,5 (C), 112,1 (CH), 118,0 (C), 122,1 (CH), 124,9 (CH), 127,3 (CH), 128,0 (CH), 136,3 (C), 141,7 (CH), 143,7 (C), 151,6 (CH), 155,1 (C), 156,1 (C)

Masa: 310 (M+2), 309 (M+H)

Ejemplo 44

5 (-)-cis-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)-urea

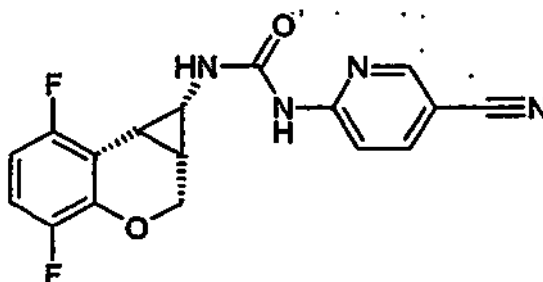


10 Este compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 1c pero usando ácido (+)-cis-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico quiral (véase el Ejemplo 42e) (1,3 g, 5,75 mmol). El producto purificado con gel de sílice se recrystalizó en acetonitrilo, dando 0,95 g (47%) del producto del título. Configuración estereoquímica absoluta asignada como para el Ejemplo 30.

RMN ^1H (CDCl_3): 9,25 (s ancho, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,80 (c, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H).

Ejemplo 45

(-)-cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea

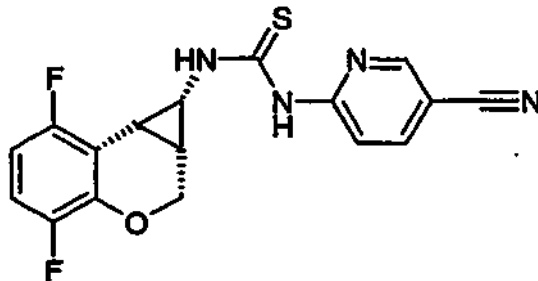


15 Se disolvieron ácido (+)-cis-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (véase el ejemplo 42e) (1,18 g, 5,2 mmol), difenilfosforilazida [1340 μl , 6,3 mmol ($d = 1,277$)], trietilamina (870 μl , 6,3 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (740 mg, 6,3 mmol) en tolueno (15 ml) y se calentaron a reflujo durante 4 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se disolvió en éter y se lavó (3 x 100 ml de HCl 0,01 M) y se purificó por cromatografía (gel de sílice, MeOH al 0 \rightarrow 1% en éter), dando (-)-cis-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea pura (1,1 g, 64%). ee del 92% según se determinó mediante análisis por HPLC sobre una columna AGP quiral, eluyente acetonitrilo al 11% en tampón fosfato sódico, caudal 0,9 ml/min. Configuración estereoquímica absoluta asignada como para el Ejemplo 30.

25 RMN ^1H (CDCl_3): 9 (s, NH), 8,42 (s, NH), 8,16 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 6,97-6,76 (m, 2H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).

Ejemplo 46

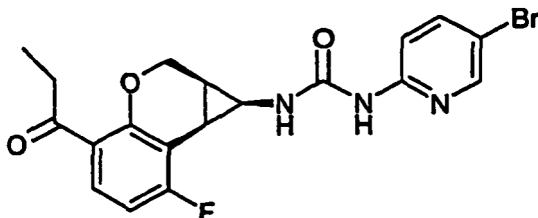
(-)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea



- Se calentaron a reflujo ácido (+)-*cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (2,2 g, 9,7 mmol), DPPA [2380 μ l, 10,7 mmol 97% (d = 1,277)] y TEA (1510 μ l, 11,7 mmol) en tolueno (20 ml) durante 2 h. Después, se añadieron dioxano (26 ml) y HCl_(ac.) (26 ml, 6 M) y la mezcla de reacción se dejó durante 1-2 h. A 50 °C. se añadió agua (50 ml) y la fase de agua se lavó con éter (2 x 25 ml) y después se hizo alcalina con amoníaco (ac.). La extracción con diclorometano y el secado dieron el intermedio 4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-ilamina (1,37 g, 71%), que se trató directamente con 6-isotiocianato-nicotinonitrilo (1,25 g, 7,7 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a TA durante el fin de semana. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y el disolvente se retiró al vacío y se cromatografió (sílice, éter al 20% en pentano). El producto obtenido se combinó con los cristales y el producto en bruto (900 mg) se recrystalizó (etanol-acetona), dando (-)-*cis*-1-(5-ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a, 2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea pura (590 mg 18%). Configuración estereoquímica absoluta asignada como para el Ejemplo 30,
- RMN ¹H (CDCl₃-MeOD): 8,1 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H) 6,73-6,66 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 2,78 (t, 1H), 2,16-2,1 (m, 1H).

Ejemplo 47

(±)-*cis*-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.



- a) 1-(4-Fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona.
- A una mezcla de NaH (95%, 278 mg, 11 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-propan-1-ona (1,68 g, 10 mmol) en DMF (5 ml). Después de 15 min a 0 °C, a la mezcla de reacción se le añadió 3-bromo-propino (3,02 g, 20 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con H₂O (100 ml). La fase de H₂O se lavó con Et₂O (3 x 100 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂), dando 1,40 g (68%) de 1-(4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona.
- RMN ¹H (CDCl₃): 7,64 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,60 (ddd, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,85 (c, 2H), 2,58 (t, 1H), 1,03 (t, 3H).
- b) 1-(5-Fluoro-2*H*-cromen-8-il)-propan-1-ona.
- Se sintetizó 1-(5-fluoro-2*H*-cromen-8-il)-propan-1-ona de forma análoga al Ejemplo 3b a partir de 1-(4-fluoro-2-prop-2-iniloxi-fenil)-propan-1-ona (1,34 g, 6,5 mmol), dando 619 mg (46%) de 1-(5-fluoro-2*H*-cromen-8-il)-propan-1-ona.
- RMN ¹H (CDCl₃): 7,60 (dd, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 5,86 (dt, 1H), 4,76 (dd, 2H), 2,93 (c, 2H), 1,23 (t, 3H).
- c) Éster etílico del ácido (+)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.
- Se sintetizó éster etílico del ácido (±)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico

de acuerdo con el procedimiento 3c) a partir de 1-(5-fluoro-2*H*-cromen-8-il)-propan-1-ona (619 mg, 3 mmol), dando 142 mg (16%) de éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico y éster etílico del ácido (\pm)-*trans*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico como un subproducto.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3): 7,59 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 3,95 (c, 2H); 2,89 (c, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,20 (dd, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 6H).

d) Ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico.

- 10 Se sintetizó ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 1b a partir de éster etílico del ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico (140,3 mg, 0,48 mmol), dando 83 mg (65%) de ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclo-propa[c]cromen-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1 \rightarrow 5% en CH_2Cl_2).

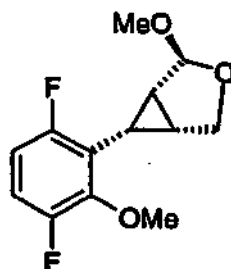
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 12,15 (s a, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,02 (t, 3H).

- 15 e) (\pm)-*cis*-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea.

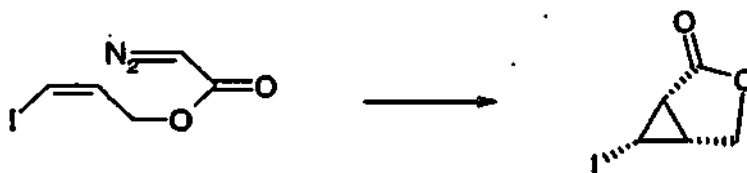
- 20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 1c) haciendo reaccionar 1 equivalente de ácido (\pm)-*cis*-7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-carboxílico y 1 equiv. de trietilamina en tolueno con 1 equiv. de difenilfosforil azida durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ y se añadió una solución aproximadamente equimolar de 2-amino-5-bromopiridina. Después de 3 horas, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y el compuesto del título se extrajo como se ha mostrado anteriormente.

Ejemplo 48

(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-2-metoxi-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

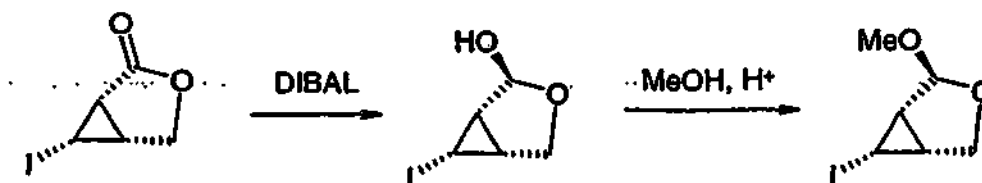


- 25 a) Yodo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona



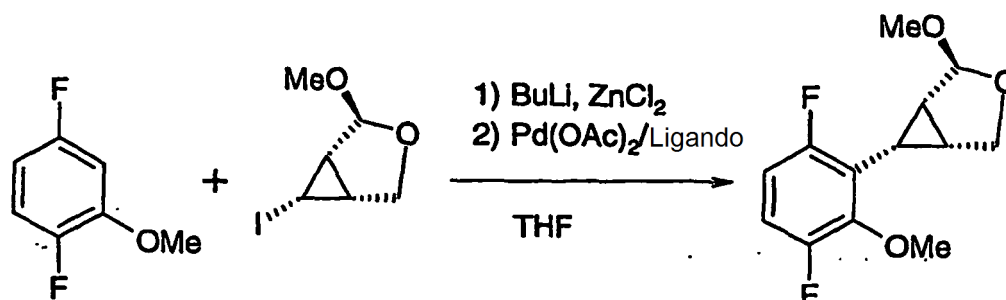
El compuesto del título se sintetizó en la estereoquímica representada como se describe en Doyle J Amer Chem Soc 117 (21) 5763-5775 (1993)

- b) Yodo-2-metoxi-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano



- 30 El compuesto del título se sintetizó en la estereoquímica representada que se describe en Martin y col. Tett Lett 39 1521-1524 (1998).

c) (1S,5R,6S)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-2-metoxi-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

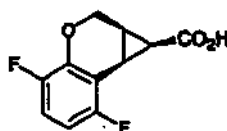


Se disolvió 2,4-difluoroanisol (90 mg, 0,62 mmol) en THF desgasificado anhidro (7 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Se añadió nBuLi, 2,5 M en hexano, (0,30 ml, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se añadió ZnCl_2 (150 mg, 1,1 mmol), en forma de una solución en THF anhidro (7 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Se mezclaron yodo-2-metoxi-3-oxabicyclohexano (150 mg, 0,63 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,5 mg, 6,2 μmol) y ligando Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (40 mg, 62 μmol) en THF anhidro (7 ml) y se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días y se inactivó con H_2O . Se añadió éter dietílico, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O y NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando el compuesto del título, representado de otra forma 2,4-difluoro-5-(ciclopropilacetal)anisol. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/Hexano 1:3) dio (4) 50 mg, 31%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 6,88-6,94 (m, 1H, ArH), 6,68-6,73 (m, 1H, ArH), 4,82 (s, 1H, CHOCH_3), 3,97-3,98 (m, 1H, CHOCH) 3,94 (s, 3H, OCH_3), 3,79-3,81 (m, 1H, CHOCH) 3,30 (s, 3H, OCH_3), 2,13-2,19 (m, 2H, 2 x CH-ciclo-propilo), 1,89 (tr, $J = 7,81\text{ Hz}$, 1H, CH ciclopropilo).

Ejemplo 49

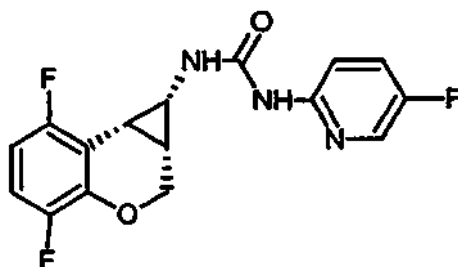
Ácido *cis*-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico.



Se añadió solución 1 M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (5,8 ml; 5,8 mmol 2,1 equiv.) a la lactona de partid, (1S,5R,6S)-6-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona del ejemplo 42c) (0,66 g; 2,75 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se añadió acetonitrilo (5,8 ml) y la agitación se continuó durante 3 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la fase orgánica se separó. La fase de agua se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. Al residuo resultante se le añadió NaOH (0,33 g; 8,25 mmol; 3 equiv.) en agua (~5 ml) y se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con éter para retirar las impurezas ácidas. El éter residual en la fase de agua se evaporó al vacío y se añadió HCl conc. a un pH de ~3. Después de ~1 h, el sólido se retiró por filtración, produciendo 0,497 g (80%) del ácido final en bruto en forma de un sólido de color parduzco. El ácido en bruto se disolvió en 6 ml de EtOH/ H_2O (40/60 v/v) y se trató con carbono activado. La solución caliente se filtró y se dejó para que cristalizara. Rendimiento 0,4 g (64%).

Ejemplo 50

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)urea



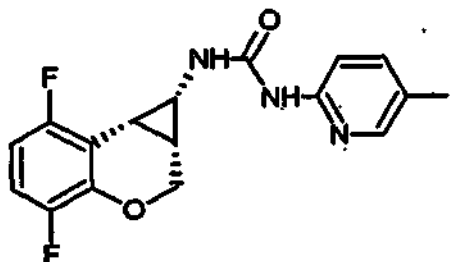
Se mezcló ácido (1S,1aR,7bS)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol,

ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 2-amino-5-fluoropiridina (28 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g, acetato de etilo/hexano 1:1), dando 30 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,34 (s a, ~1H), 7,85 (d a, 2H), 7,6 (d t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,77 (dt, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,48 (m, 1H/solapado con señal de DMSO), 2,00 (m, 1H). CL-EM: M⁺ 336

Ejemplo 51

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-N'-(5-yodo-2-piridinil)urea

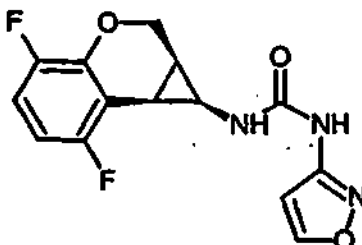


- 10 Se mezcló ácido (1S,1aR,7bS)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 2-amino-5-yodopiridina (54 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g, acetato de etilo/hexano 1:1), dando 35 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,4 (s a, ~1H), 8,07 (d, 1H), 8,02 (s a, -1H), 7,91 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,77 (dt, 1H), 4,29 (d a, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,46 (m, 1H/solapado con señal de DMSO), 2,00 (m, 1H). CL-EM: M⁺ 444,

Ejemplo 52

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]-N'-(3-isoxazolil)urea

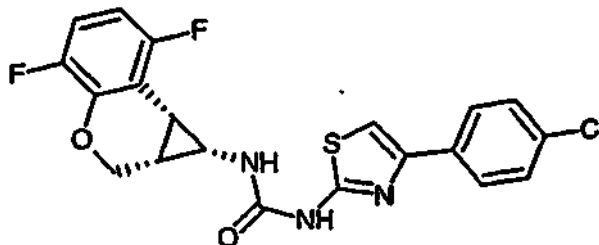


- 20 Se mezcló ácido (1S,1aR,7bS)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 3-aminoisoxazol (0,018 ml, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g, acetato de etilo/hexano 1:1), dando 10 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,45 (s a, ~1H), 8,6 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,75 (dt, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,33 (s a, ~1H), 4,29 (m, 2H), 3,37 (solapado con señal de agua), 2,43 (m, 1H), 1,98 (m, 1H). CL-EM: M⁺ 308.

Ejemplo 53

N-[(1*S*,1*aR*,7*bR*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-*il*]-*N'*-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-*il*] urea

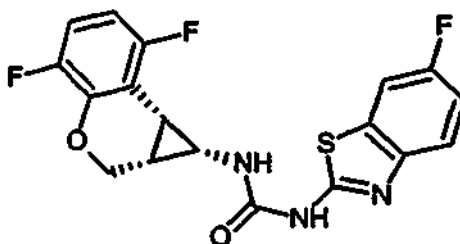


5 Se mezcló ácido (1*S*,1*aR*,7*bS*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 2-amino-4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol (52 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y el producto se cristalizó en etanol y se recogió por filtración, dando 50 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 10,32 (s a, ~1H), 7,68 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,62 (dt, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,56 (m, ~1 H), 1,96 (m, 1H). CL-EM: M⁺ 434,

Ejemplo 54

N-[(1*S*,1*aR*,7*bR*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-*il*]-*N'*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-*il*)urea

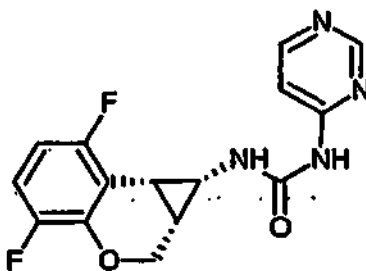


15 Se mezcló ácido (1*S*,1*aR*,7*bS*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 2-amino-6-fluoro-1,3-benzotiazol (41 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y el producto se cristalizó en etanol y se recogió por filtración, dando 20 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 10,58 (s a, ~1H), 7,78 (d a, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,05 (dt, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,65 (dt, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,58 (m, ~1H), 2,03 (m, 1H). CL-EM: M⁺ 434.

Ejemplo 55

N-[(1*S*,1*aR*,7*bR*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-*il*]-*N'*-(4-pirimidinil)urea

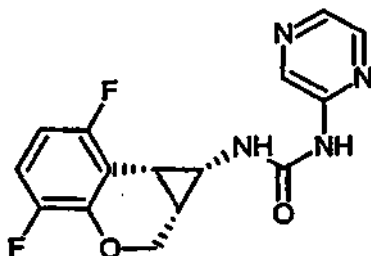


25 Se mezcló ácido (1*S*,1*aR*,7*bS*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 4-aminopirimidina (25 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y el producto se cristalizó en etanol y se recogió por filtración, dando 20 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6): 9,71 (s a, 1H), 8,4 (s a, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (dt, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,48 (m, ~1H, solapado con señal de DMSO), 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 56

N-[(1*S*,1*aR*,7*bR*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-*il*]-*N*-(2-pirazinil) urea



5

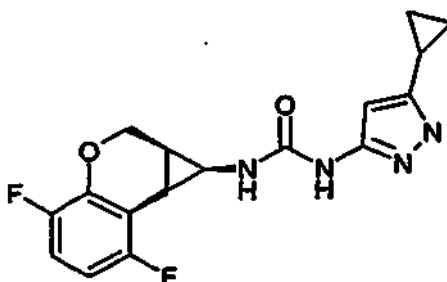
Se mezcló ácido (1*S*,1*aR*,7*bS*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 4-aminopirazina (25 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y el producto se cristalizó en etanol y se recogió por filtración, dando 5 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN ^1H (DMSO- d_6): 9,57 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,77 (dt, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,48 (m, ~1H, solapado con señal de DMSO), 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 57

N-[(1*S*,1*aR*,7*bR*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-*il*]-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-*il*)urea



15

Se mezcló ácido (1*S*,1*aR*,7*bS*)-4,7-difluoro-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol, ee ~90%) con tolueno (1 ml), trietilamina (0,034 ml, 1,1 equiv.), 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (30 mg, 1,1 equiv.) y DPPA (0,054 ml, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se separaron dos compuestos por cromatografía en columna sobre sílice (50 g, acetato de etilo/hexano 1:3), dando 3 mg del producto del título. La asignación estructural se investigó mediante experimentos de RMN ^{13}C , gHMBC, gHMBC y NOESY.

20

RMN ^1H (CDCl $_3$): 7,05 (d a, ~1H), 6,88 (m, 1H), 6,64 (dt, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,61 (m, ~2H), 1,99 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Resultados Biológicos

Una amplia orientación sobre el ensayo de los compuestos de ensayo a nivel enzimático y en cultivo celular, incluyendo el aislamiento y/o la selección de cepas mutantes del VIH y mutantes de RT, se encuentra en DAIDS Virology Manual for HIV Laboratories conforme con la Division of AIDS, NIAID USA 1997. En the HIV Resistance Collaborative Group Data Analysis Plan for Resistance Studies, revisado el 31 de agosto de 1.999, se describen estudios de resistencia, incluyendo la base para diversos mutantes de escape a fármacos.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar la actividad contra el VIH, usando, por ejemplo, múltiples determinaciones con XTT en células MT-4 (Weislow y col. J Nat Cancer Inst 1989, vol 81 no 8, 577 y post.), preferentemente incluyendo determinaciones en presencia de suero humano al 40-50% para indicar la contribución de la unión de la proteína. De manera abreviada el ensayo XTT usa el cultivo de células MT4 de la línea de linfocitos T humanos en medio RPMI 1640 complementado con suero de ternero fetal al 10% (o suero humano al 40-50%, si procede), sembradas en microplacas de 96 pocillos con penicilina y estreptomycin (2 x 10 4 células/pocillo) infectadas con una DICT $_{50}$ de 10-20 por pocillo de virus VIH -1 $_{\text{IIB}}$ (de tipo silvestre) o mutante, tales

35

como los que llevan las mutaciones Ile 100, Cys 181 o Asn 103 de la RT. Los compuestos de ensayo diluidos en serie se añaden a los pocillos respectivos y el cultivo se incubó a 37 °C en una atmósfera enriquecida con CO₂ y la viabilidad de las células se determina al quinto o sexto día con colorante vital XTT. Los resultados se presentan típicamente como ED₅₀ en μM.

- 5 Los compuestos de presente invención se ensayaron en el ensayo XTT anterior usando el VIH -1_{III}B de tipo silvestre como se muestra en la tabla I:

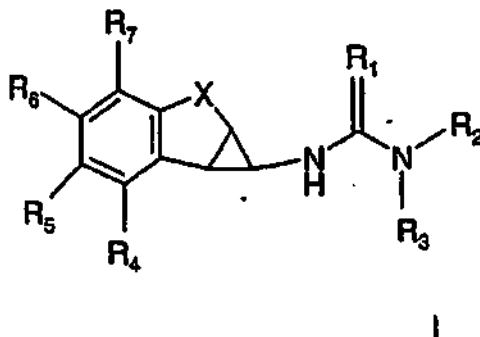
Tabla 1	
Ejemplo	DE ₅₀ (nM)
Ejemplo 7	7
Ejemplo 16	6
Ejemplo 18	6
Ejemplo 19	10
Ejemplo 20	7
Ejemplo 23	7
Ejemplo 24	20
Ejemplo 30	3
Ejemplo 31	2,5
Ejemplo 33	9
Ejemplo 43	2

10 Los compuestos son preferentemente fuertes contra el virus de tipo silvestre y el virus VIH mutante, virus que especialmente comprenden mutaciones de escape fármacos. Las mutaciones de escape a fármacos son aquellas que se producen en pacientes debido a la presión selectiva de un antiviral de la técnica anterior y que confiere resistencia potenciada a ese antiviral. El Data Analysis Plan citado anteriormente destaca mutantes de escape a fármacos de interés para cada una de las clases de antivirales actualmente en el mercado. Los clones de escape a fármacos se aíslan fácilmente de pacientes con VIH que carecen de terapia antiviral particular. Como alternativa a la preparación de mutaciones RT sobre un fondo genético conocido se muestra en los documentos WO97/27319, 15 WO99/61658 y WO00/73511 que también muestra el uso de dichos mutantes en el perfilado de sensibilidad.

K103N es un mutante de escape a fármacos particularmente de interés en el contexto de terapia con INNTI y los compuestos de la presente invención tienen preferentemente un valor ED₅₀ bajo contra este mutante, especialmente en ensayos que simulan la presencia de suero humano. Los compuestos de la presente invención, tales como los ilustrados con ejemplos anteriormente, muestran actividades sub-micromolares en dichos ensayos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que;

- 5 R₁ es O, S;
 R₂ es un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el que el nitrógeno está situado en la posición 2 con respecto al enlace (tio)urea;
 R₃ es H, alquilo C₁-C₃.
 R₄-R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalcanoilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, carboxi-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, amino, carboxi, carbamoilo, ciano, halo, hidroxilo, ceto;
 10 X es -(CHR₈)_n-D-(CHR₈)_m-;
 D es -NR₉-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;
 R₈ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido con halo;
 15 R₉ es H, alquilo C₁-C₃;
 n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es O.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ es opcionalmente sustituido: piridilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o tiazolilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₂ es pirid-2-ilo 5-sustituido.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el 5-sustituyente es halo, ciano, fenoxi o etinilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el 5-sustituyente es ciano o cloro.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₃ es H.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el resto ciclopropilo tiene un exceso enantiomérico de la conformación representada en las fórmulas parciales:



en las que X es como se ha definido, Y es el puente al anillo de fenilo (sustituido) representado en la fórmula I y Z es un enlace a la (tio)urea-R₂ representada en la fórmula I.

- 30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula I comprende un exceso enantiomérico del isómero que muestra actividad óptica negativa.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es -O-.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0 y m es 1.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que D es -O-.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno, halo o hidroxilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R⁴ es flúor.
- 5 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁵ es hidrógeno, halo, alquil C₁₋₃-carbonilo o alquiloxi C₁₋₃.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R⁵ es hidrógeno o flúor.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquil C₁₋₃-carbonilo, ciano o etinilo.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R⁶ es hidrógeno, metoxi o flúor.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁷ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R⁷ es flúor.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ y R⁶ son H y R⁴ y R⁷ son halo.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que R⁴ y R⁷ son flúor.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que D es -O-, n es 0, m es 1, R¹ es O, R² es pirid-2-ilo sustituido y R³ es H.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que D es -O-, n es 0, m es 1, R¹ es S, R² es pirid-2-ilo sustituido y R³ es H.
- 20 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que R² es 5-cloropiridilo o 5-cianopiridilo.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en el que R² es 5-cloropiridilo o 5-cianopiridilo.
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre
- 25 *cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]naftalen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-hidroxi-6-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(6-Acetil-7-hidroxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-propionil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(7-fluoro-4-cloro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
30 *cis*-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4-cloro-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-ciano-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5-etinil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
35 *cis*-1-(5-Acetil-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Metoxi-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(*N*-acetil-1,1a,3,7b-tetrahidro-2-oxa-ciclopropa[a]quinolin-1-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-3-metil-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-etinil-piridin-2-il)-urea,
40 *cis*-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-urea,
cis-1-(4,7-Difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-fenoxi-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-tiourea,
1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(5,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
45 *cis*-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-7-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(4-Bromo-6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)-3-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-urea,
cis-1-(5-Cianopiridin-2-il)-3-(6-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromen-1-il)urea,
50 *cis*-*N*-(1a,6b-dihidro-1*H*-benzo[b]ciclopropa[d]tien-1-il)-*N'*-(5-ciano-2-piridinil)-urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*) o (1*R*,1a*S*,7b*S*)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa [c]-[1] benzotiopiran-1-il]-*N'*-(5-ciano-2-piridinil) urea,
cis-*N*-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il)urea,

- 5 *cis-N*-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)-*N*-(5-cloro-2-piridinil)urea,
cis-N-(7-cloro-4-fluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)-*N*-(5-ciano-2-piridinil)urea,
cis-N-(5-fenoxi-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)urea,
cis-N-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)urea,
cis-N-(5-cloro-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)urea,
cis-N-(5-ciano-2-piridinil)-*N*-(4,7-dicloro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(5-yodo-2-piridinil)urea,
10 *N*-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(3-isoxazolil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(4-pirimidinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(2-pirazinil)urea,
N-[(1*S*,1a*R*,7b*R*)-4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropano[c]cromen-1-il]-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)urea
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 seleccionado entre

- (-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropano[c]cromen-1-il)-urea,
(-)-*cis*-1-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropano[c]cromen-1-il)-urea; o
(-)-*cis*-1-(5-Ciano-piridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropano[c]cromen-1-il)-tiourea;

- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

- (-)-*cis*-1-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropano[c]cromen-1-il)-urea,
(-)-*cis*-1-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(4,7-difluoro-1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropano[c]cromen-1-il)-tiourea;

y sus sales farmacéuticamente aceptables

- 25 30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.

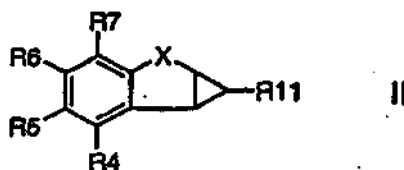
31. Un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1-29 para su uso en terapia.

32. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes infectados con, o expuestos a, VIH-1.

- 30 33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el VIH-1 es un mutante de escape a fármacos.

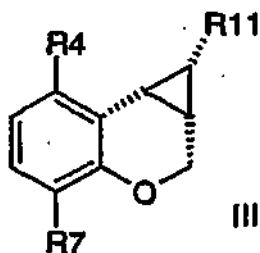
34. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el mutante de escape a fármacos comprende la mutación K103N.

35. Un compuesto de fórmula II:



- 35 en la que X y R₄-R₇ son como se han definido en la reivindicación 1,
R₁₁ es -C(O)OR₁₂, en el que R₁₂ es H o un grupo protector de carboxi tal como un éster de alquilo inferior; -NCO;
-NCS o una amina tal como NH₂, con la condición de que el compuesto no seas ácido 1*H*-
40 1*H*-ciclopropano[b]benzofuran-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-, éster etílico; ácido 1*H*-benzo[b]ciclopropano[d]tiofeno-1-
carboxílico, 1a,6b-dihidro-, éster etílico; ácido 1*H*-ciclopropano[b]benzofuran-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-; ácido
1*H*-benzo[b]ciclopropano[d]tiofeno-1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-2,2-dióxido o ácido 1*H*-benzo[b]ciclopropano[d]tiofeno-
1-carboxílico, 1a,6b-dihidro-.

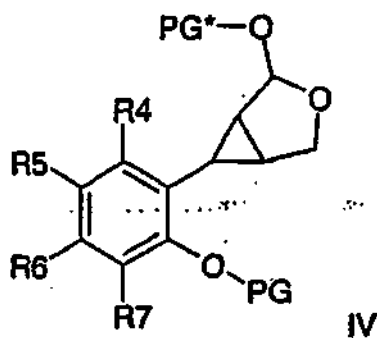
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 con la fórmula III:



en la que R₄ y R₇ son independientemente halo y R₁₁ es -COOH, un éster de alquilo inferior del mismo, isocianato, isotiocianato o amino.

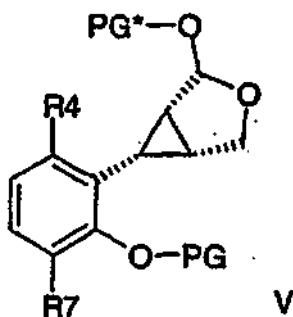
5 37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en el que R₄ y R₇ son flúor.

38. Un compuesto de fórmula IV:



en la que R₄ a R₇ son como se han definido en la reivindicación 1, PG es un grupo protector de hidroxí y PG* es un grupo protector de hidroxí o junto con el O adyacente define un grupo ceto.

10 39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 con la fórmula V:



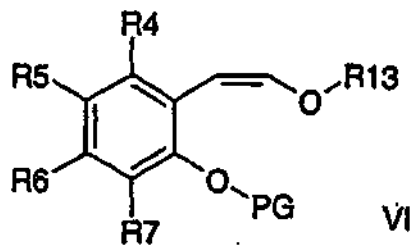
en la que R₄ y R₇ son independientemente halo, PG es alquilo inferior, PG* es alquilo inferior o junto con el O adyacente define un grupo ceto.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en el que R⁴ y R⁷ son flúor.

15 41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en el que el grupo protector es isopropilo, etilo o preferentemente metilo.

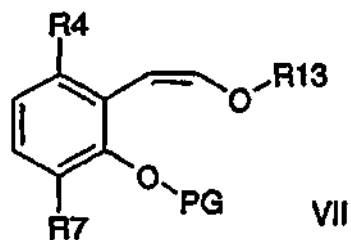
42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en el que PG* junto con el O adyacente define un grupo ceto.

43. Un compuesto de fórmula VI:



en la que R_4 y R_7 son independientemente halo, y R_5 y R_6 son H, PG es un grupo protector de hidroxilo y R_{13} es H, un éster del mismo o un grupo protector de hidroxilo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 con la fórmula VII:



5

en la que PG es alquilo inferior y R_{13} es H o $-C(=O)CH=N=N$.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en el que R_4 y R_7 son flúor.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en el que PG es isopropilo, etilo o preferentemente metilo.