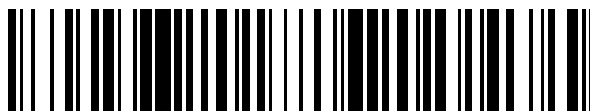


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 382**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
C07D 491/20	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61P 25/30	(2006.01)
C07D 491/153	(2006.01)	A61P 25/32	(2006.01)
A61K 31/4355	(2006.01)	A61P 25/36	(2006.01)
A61P 25/06	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10799203 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2516445**

54 Título: **Derivados tricíclicos y su uso farmacéutico y composiciones**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 289090 P

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

30.06.2015

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road
Frazer, Pennsylvania 19355, US**

72 Inventor/es:

**BACON, EDWARD R.;
BAILEY, THOMAS R.;
DUNN, DEREK D.;
HOSTETLER, GREG A.;
MCHUGH, ROBERT J.;
MORTON, GEORGE C.;
ROSSE, GERARD C.;
SALVINO, JOSEPH M.;
SUNDAR, BABU G. y
TRIPATHY, RABINDRANATH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 539 382 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).

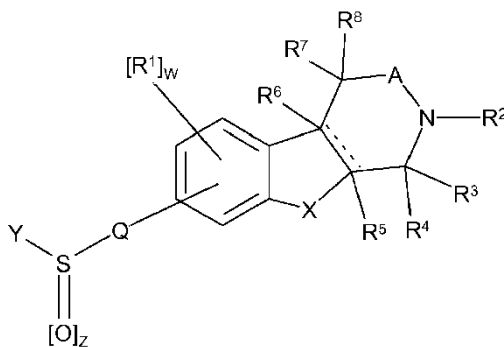
Derivados tricíclicos y su uso farmacéutico y composiciones**Descripción**5 **Resumen**

La presente solicitud se refiere a compuestos tricíclicos de fórmula I:

10

15

20



I

25

que incluyen todas las formas estereoisoméricas y todas las mezclas de formas estereoisoméricas de estos compuestos.

Debe entenderse que la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, como se define en las reivindicaciones.

30

La presente solicitud también se refiere a sales de los compuestos de fórmula I y composiciones que comprenden compuestos de fórmula I o sales de compuestos de fórmula I.

35

La presente solicitud se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

40

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar afecciones, trastornos y enfermedades mediadas por uno o más miembros de la familia de los receptores de serotonina (5-HT), tales como, por ejemplo, receptores de 5-HT₆ y 5-HT₇.

Los compuestos de fórmula I son ligandos de receptores de 5-HT₆ y son, por tanto, útiles en el tratamiento de diversas afecciones, trastornos o enfermedades tales como aquellas relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) y el tubo gastrointestinal (GI).

45

Debe entenderse que los títulos de las secciones usados en la presente solicitud son para fines de indexado y búsqueda solo y no deben interpretarse como limitantes de ningún modo.

Antecedentes

50

La serotonina participa en varias afecciones, trastornos y enfermedades que se originan en el sistema nervioso central. Éstas incluyen afecciones, trastornos y enfermedades relacionadas con el estado de ánimo, función cognitiva, sueño, alimentación, dolor, depresión, ansiedad, esquizofrenia, y otros estados corporales. La serotonina también desempeña una función importante en sistemas periféricos, tales como el sistema gastrointestinal en el que se ha encontrado que media en una variedad de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos.

55

60

La superfamilia de los receptores de la serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que engloban 14 subclases humanas que modulan los efectos del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). El receptor de 5-HT₆ es el último receptor de serotonina en identificarse por clonación molecular tanto en ratas como en seres humanos. Mol. Pharmacol, 1993, 43, 320-327; J Neurochem, 1996, 66, 47-56. El receptor de 5-HT₆ humano es un polipéptido de 440 aminoácidos con siete dominios que atraviesan la membrana que concuerda con la estructura de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR). Hay aproximadamente el 89 % de homología de secuencias entre receptores de 5-HT₆ en ser humano y rata y la distribución relativa del ARNm del receptor de 5-HT₆ en el cerebro también parece ser similar. Juntas, estas observaciones sugieren que la rata es un modelo apropiado para predecir la farmacología de ligandos de receptores de 5-HT₆ en seres humanos.

65

El receptor de 5-HT₆ está principalmente en el sistema nervioso central y participa en la actividad neuronal

glutamatergica y colinérgica. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004, 3, 59-79. Se ha encontrado que el bloqueo de la función de receptores de 5-HT₆ aumenta la neurotransmisión mediada por acetilcolina (ACh) y glutamato, y potencian procesos cognitivos. También se ha mostrado que varios antidepresivos y antipsicóticos atípicos se unen al receptor de 5-HT₆ con alta afinidad. Esta unión puede ser un factor que contribuye al perfil terapéutico de estos fármacos. La actividad del receptor de 5-HT₆ también se ha asociado a estados generalizados de estrés y ansiedad. Life Sciences, 1998, 62, 1473-1477. Tomados conjuntamente, estos estudios y observaciones sugieren que los compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆ pueden ser útiles para el tratamiento de diversas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) tales como enfermedades cognitivas, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad y depresión. Otras afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el SNC que pueden afectarse modulando la actividad del receptor de 5-HT₆ incluyen trastornos del sueño/insomnio, además de nocicepción, es decir, los procesos neurales de codificar y procesar estímulos perjudiciales.

También se ha mostrado que el receptor de 5-HT₆ desempeña una función en afecciones, trastornos o enfermedades que se refieren a la ingesta de alimentos o consumo de alimentos tales como, por ejemplo, anorexia, caquexia y obesidad. Véase, por ejemplo, Drug Discovery Today, 2006, 11, 283-299. También se cree que el receptor de 5-HT₆ participa en afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el tubo gastrointestinal (GI), tales como el síndrome del intestino irritable y el trastorno funcional del intestino.

Dado el amplio espectro de efectos fisiológicos que están mediados por la serotonina, hay un gran interés en identificar y desarrollar compuestos que afectan los sistemas serotoninérgicos, que incluyen aquellas afecciones, trastornos o enfermedades que están directa o indirectamente mediadas, afectadas, controladas o influidas por el receptor de 5-HT₆. Los compuestos que tienen afinidad por, interaccionan con, estimulan o inhiben el receptor de 5-HT₆ se denominan comúnmente ligandos de 5-HT₆.

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆, es decir, ligandos de 5-HT₆, que pueden ser útiles como principios activos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de ciertas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) tales como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, crisis de angustia, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción y/o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol (alcoholismo), nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/insomnio; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

Estos compuestos también pueden ser útiles para la mejora de la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejora de la memoria en sujetos por lo demás sanos.

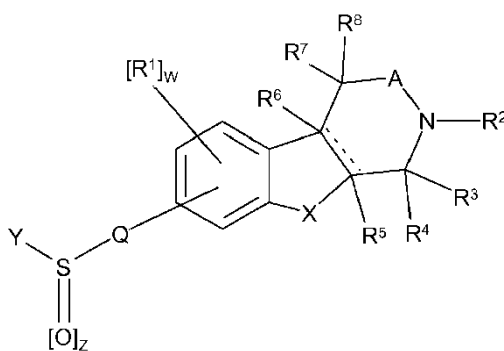
Descripción detallada

Lo siguiente proporciona detalles no limitantes adicionales de los compuestos de fórmula I, compuestos de fórmulas II y III, además de diversas especies y realizaciones más específicas de los mismos, productos intermedios, y otros compuestos de interés.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto(s) de fórmula I" debe entenderse como que incluye compuestos de fórmulas II a III, a menos que se indique expresamente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto(s)", si se usa por sí mismo o en combinación con cualquier fórmula, debe entenderse que incluye todos los estereoisómeros, todas las mezclas de estereoisómeros y todas las sales de tales compuestos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, a menos que se indique expresamente lo contrario. Por consiguiente, el uso de la expresión "compuesto(s) de fórmula I o sales de los mismos" se refiere a e incluye compuestos de las fórmulas I a la fórmula III, todos los estereoisómeros, todas las mezclas de estereoisómeros y todas las sales de tales compuestos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros. Este entendimiento se extiende a composiciones farmacéuticas y métodos que emplean o comprenden uno o más compuestos de fórmula I.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I



I

o sales de los mismos, en la que:

X está seleccionado de S, O o NH;

A es $-(CR^9R^{10})_n-$ y n es 1, 2 ó 3 y R^9 y R^{10} en cada aparición están seleccionados cada uno independientemente de H o alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o haloalquilo (C₁-C₆);

R^1 en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO₂, NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), y W es 0, 1, 2 ó 3, en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO₂, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^2 está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₁₀), CO₂-arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), CO-heteroarilo (C₅-C₉), CO₂-heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), amino (C₁-C₆)-alquilo, haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroariloxi (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹³, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), OR¹³ y oxo; o

R^2 y uno de R^3 o R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R^3 o R^4 está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

"- - -" es un enlace o está ausente;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y OH a condición de que "- - -" esté ausente;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆); o

R^7 y R^8 se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o un anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^{11} y R^{12} en cada aparición están seleccionados independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

R^{13} en cada aparición está seleccionado independientemente de H y alquilo (C₁-C₆);

Q está ausente, es -O- o -NR¹³-;

Z es 1 ó 2; y

Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

Y es NR¹⁴R¹⁵ en la que R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo

(C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que tanto R¹⁴ como R¹⁵ no sean ambos H; o

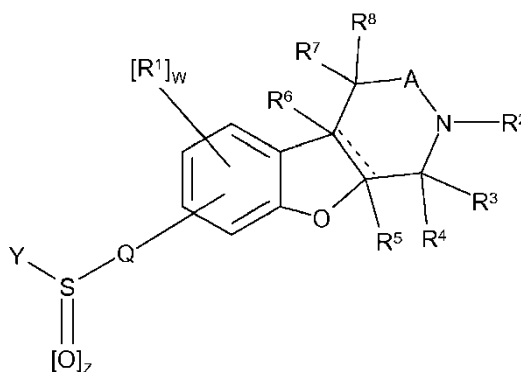
5 R¹⁴ y R¹⁵ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula II:

10

15

20



II

25 o sales de los mismos.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula II:

30 A es $-(CR^9R^{10})_n-$ y n es 1, 2 ó 3 y R⁹ y R¹⁰ en cada aparición están seleccionados independientemente de H o alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o haloalquilo (C₁-C₆);

R¹ en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO₂, NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), y W es 0, 1, 2 ó 3, en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO₂, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

35 R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₁₀), CO₂-arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), CO-heteroarilo (C₅-C₉), CO₂-heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

45 R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), amino (C₁-C₆)-alquilo, haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroariloxi (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

50 R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹³, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), OR¹³ y oxo; o

55 R² y uno de R³ o R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R³ o R⁴ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

"- - -" es un enlace o está ausente;

60 R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y OH a condición de que "- - -" esté ausente;

R⁷ y R⁸ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆); o

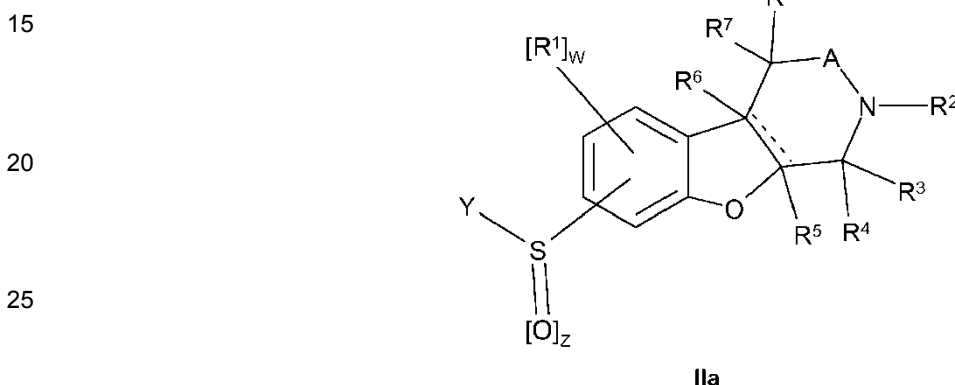
R⁷ y R⁸ se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o un anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

65 R¹¹ y R¹² en cada aparición están seleccionados independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-

C₆)-alcoxi (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);
 R¹³ en cada aparición está seleccionado independientemente de H y alquilo (C₁-C₆);
 Q está ausente, es -O- o -NR¹³-;
 Z es 1 ó 2; y

- 5 Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
 10 Y es NR¹⁴R¹⁵ en la que R¹⁴ y R¹⁵ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula IIa:



- 30 o sales de los mismos.

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula IIa:

- 35 A es -(CR⁹R¹⁰)_n- en la que n es 1, 2 ó 3 y R⁹ y R¹⁰ en cada aparición están seleccionados independientemente de H o alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o haloalquilo (C₁-C₆);
 R¹ en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO₂, NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), y W es 0, 1, 2 ó 3, en el que
 40 cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO₂, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
 R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₉), CO₂-arilo (C₆-C₉), arilo (C₆-C₉), alquil (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₂-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₂-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
 45 R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), amino (C₁-C₆)-alquilo, alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroariloxi (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
 50 R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹³, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), OR¹³ y oxo; o
 60 R² y uno de R³ o R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R³ o R⁴ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);
 “- - -” es un enlace o está ausente;
 R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y OH a
 65 condición de que “- - -” esté ausente;
 R⁷ y R⁸ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆); o

R^7 y R^8 se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo (C_4-C_{10}) o anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C_4-C_9), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

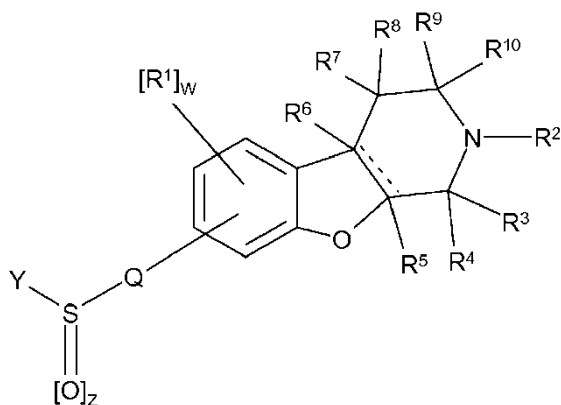
R^{11} y R^{12} en cada aparición están seleccionados independientemente de H, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_1-C_6);

R^{13} en cada aparición está seleccionado independientemente de H y alquilo (C_1-C_6);

Z es 1 ó 2; y

Y es $NR^{14}R^{15}$ en la que R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que tanto R^{14} y R^{15} no sean ambos H.

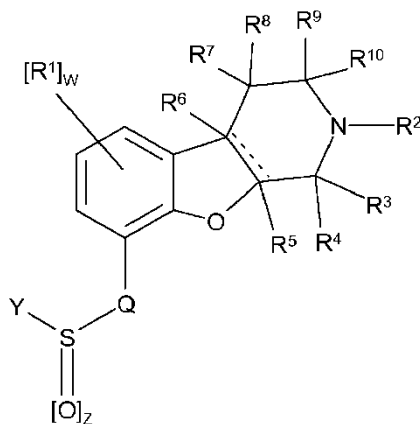
Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula III:



III

o sales de los mismos.

Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula III-A



III-A

o sales de los mismos.

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula III-A:

W es 0; R^2 es H; R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno H; " - - - " está ausente; R^5 y R^6 son cada uno seleccionados de H y $-OR^{13}$; Q está ausente; Z es 2; y Y es arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

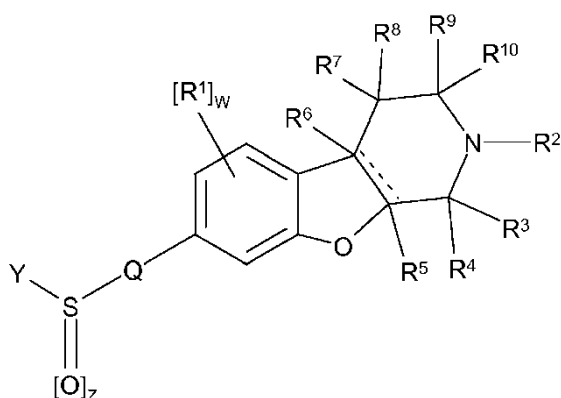
En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi (C_1-C_6), NO_2 y arilo (C_6-C_{10}).

Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula III-B:

5

10

15



III-B

o sales de los mismos.

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

20

R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;

25

Q está ausente; y

Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de O-alquil (C₁-C₆)-OR¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CO₂R¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CN, O-alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, O-alquil (C₁-C₆)-CO-heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquilo (C₁-C₆), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, CN, NO₂, N(R¹³)₂, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆), heteroarilo (C₁-C₉), heteroariloxi (C₄-C₉), alcoxi (C₁-C₆)-heteroarilo (C₄-C₉), haloalcoxi (C₁-C₆), OCON(R¹³)₂, heterocicloalquilo (C₂-C₉), CON(R¹³)₂ y oxo, en el que cualquiera de los anteriores sustituyentes alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; " - - - " es un enlace; y Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, OH, CN, NO₂, N(R¹³)₂, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y CON(R¹³)₂.

45

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; " - - - " está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); y Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de O-alquil (C₁-C₆)-OR¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CO₂R¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CN, O-alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, O-alquil (C₁-C₆)-CO-heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquilo (C₁-C₆), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, CN, NO₂, N(R¹³)₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heteroariloxi (C₄-C₉), alcoxi (C₁-C₆)-heteroarilo (C₄-C₉), haloalcoxi (C₁-C₆), OCON(R¹³)₂, heterocicloalquilo (C₂-C₉), CON(R¹³)₂ y oxo, en el que cualquiera de los anteriores sustituyentes alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), CN, halógeno, OH, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆).

60

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R² está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆); R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; " - - - " es un enlace; Z

65

es 2; y Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

5 W es 0; R² está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) y CO-alquilo (C₁-C₆); R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); Z es 2; y Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

R² es H; “- - -” es un enlace o está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆) a condición de que “- - -” esté ausente; R⁹ y R¹⁰ son H; Q está ausente; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y heterocicloalquilo (C₃-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está
15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, N(R¹³)₂, OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₉) y oxo.

20 En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), amino (C₁-C₆)-alquilo, haloalquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₉), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-NR¹³-CO-alquilo (C₁-C₆) y alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂; o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₉), en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de COR¹³, oxo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y halógeno; “- - -” es un enlace; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y heterocicloalquilo (C₃-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más
25 sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, N(R¹³)₂, OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₉) y oxo.

35 En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₉); “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); R⁷ y R⁸ son H; Z es 2; y Y es arilo (C₆-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, N(R¹³)₂, OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y haloalcoxi (C₁-C₆).

45 En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

W es 0; R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H y heterocicloalquilo (C₃-C₉), o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C₃-C₉); “- - -” es un enlace; R⁷ y R⁸ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₉) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, oxo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), N(R¹³)₂ y OH.

55 En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

R² se toma conjuntamente con uno de R³ o R⁴ para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R³ o R⁴ está seleccionado de H e hidroxialquilo (C₁-C₆); “- - -” es un enlace; R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; Q está ausente; Z es 2; y Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En realizaciones adicionales de compuestos de fórmula III-B:

R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); R³ y R⁴ son cada uno H; “- - -” es cualquiera de un enlace o está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆), a condición de que “- - -” esté ausente; R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;

Q es -O-; Z es 2; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₄-C₉) y alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₄-C₉), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₂-C₉), ariloxi (C₆-C₁₀) y NO₂.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

10 W es 0; R² es H; "- - -" está ausente; y R⁵ y R⁶ son cada uno H.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-B:

15 W es 0; R² está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) y alquilo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); "- - -" está ausente; R⁵ y R⁶ son cada uno H; y Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En realizaciones adicionales de compuestos de fórmula III-B:

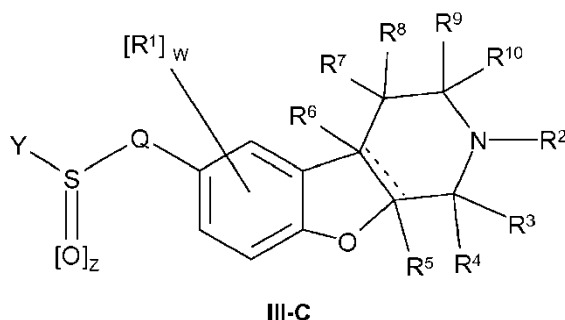
20 W es 0; "- - -" es un enlace; y Y es heteroarilo (C₄-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otras realizaciones más de compuestos de fórmula III-B:

25 R² es H; "- - -" está ausente; R⁵ y R⁶ son cada uno H; Q es NR¹³ y R¹³ es alquilo (C₁-C₆); y Y es heteroarilo (C₄-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Todavía otro aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que tienen una estructura de fórmula III-C:

30



o sales de los mismos.

45 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; "- - -" es un enlace; Q está ausente; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), NO₂, CO₂-alquilo (C₁-C₆), CN, NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), N(R¹³)₂ y oxo.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

55 W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; "- - -" está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); Q está ausente; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NO₂, ariloxi (C₆-C₁₀), oxo, NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆).

En realizaciones adicionales de compuestos de fórmula III-C:

65 W es 0; R² es H; R³ y R⁴ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-

C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y alquil (C₁-C₆)-NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆); o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C₃-C₉); R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; “- - -” es un enlace; Z es 2; Q está ausente; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆).

En todavía otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

10 W es 0; R² y uno de R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) y el otro de R³ y R⁴ es H; “- - -” es un enlace; Z es 2; Q está ausente; y Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 En todavía otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); Q es -O-; Z es 2; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₃-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heteroarilo (C₃-C₉), haloalquilo (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y NO₂.

25 En realizaciones adicionales de compuestos de fórmula III-C:

W es 0; y R² es H.

30 En todavía realizaciones adicionales de compuestos de fórmula III-C:

W es 0; y R² está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).

En todavía otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

35 R² está seleccionado de H y CO-alquilo (C₁-C₆); R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ son cada uno H; Q es -NH-; Z es 2; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₃-C₉) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 En todavía otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C: R² es H; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₃-C₉) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo (C₁-C₆), halógeno y alcoxi (C₁-C₆).

En todavía otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

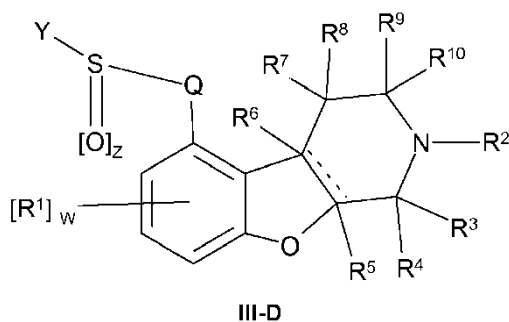
50 W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ son cada uno H; “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ son cada uno H; R¹³ es H o metilo; Z es 2; y Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas realizaciones más específicas, Y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y halógeno.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula III-C:

60 W es 0; R² es H; R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ son cada uno H; “- - -” está ausente; R⁵ y R⁶ son cada uno H; Q está ausente; Z es 2; y Y es NR¹⁴R¹⁵ en la que R¹⁴ y R¹⁵ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₂-C₉) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de arilo (C₆-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₂-C₉).

65 Aspectos adicionales de la presente solicitud se refieren a compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula III-D:



o sales de los mismos.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a sales de los compuestos de fórmula I, en el que las sales son sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I nombrados específicamente en el presente documento.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula I o una sal de los mismos. En realizaciones específicas, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En realizaciones específicas adicionales, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones específicas, la composición comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a compuestos, sales de los mismos, o composiciones para su uso en métodos para tratar afecciones, trastornos o enfermedades mediadas, controladas, afectadas o influidas por un miembro de la familia de receptores de serotonina (5-HT). En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad está mediada, controlada, afectada o influida por al menos uno de los receptores de 5-HT₆ o 5-HT₇. En algunas realizaciones específicas, la afección, trastorno o enfermedad está: relacionada con el sistema nervioso central (SNC) tal como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, crisis de angustia, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción y/o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol (alcoholismo), nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/insomnio; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a compuestos, sales de los mismos o composiciones para su uso en métodos para mejorar la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejorar la memoria en sujetos por lo demás sanos.

La presente divulgación también se refiere a métodos para tratar afecciones, trastornos o enfermedades mediadas, controladas, afectadas o influidas por el receptor de 5-HT₆ que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos otros aspectos de la divulgación, el método comprende además la administración de al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

Definiciones

Los compuestos y productos intermedios descritos en el presente documento pueden nombrarse según cualquiera de los sistemas de nomenclatura de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) o CAS (Chemical Abstracts Service).

Los diversos restos que contienen hidrocarburos descritos en el presente documento pueden describirse usando un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, "(C_a-C_b)". Por ejemplo, alquilo (C_a-C_b) indica un resto alquilo del número entero "a" al número entero "b" de átomos de carbono, ambos incluidos. Ciertos restos pueden también describirse según el número mínimo y máximo de miembros con o sin referencia específica a un átomo o grupo de átomos particular. Por ejemplo, los términos "a a b miembros" o "que tiene entre a y b miembros" o "entre a y b sustituyentes", respectivamente, se refieren a un resto que tiene el número entero "a" al número entero "b" de átomos o sustituyentes, ambos incluidos.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquilo" y

“alquilo (C₁-C₆)” se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “alcoxi” y “alcoxi (C₁-C₆)” se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. Como se usa en el presente documento, todos aquellos grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, *tert*-butoxi, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “aminoalquilo” y “amino (C₁-C₆)-alquilo” se refieren a grupos alquilo, como se ha descrito anteriormente, en los que al menos un átomo de hidrógeno, en cualquier posición, está sustituido con un grupo amino, es decir, NH₂. Como se usa en el presente documento, los grupos aminoalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “alqueno” y “alqueno (C₁-C₆)” se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, y al menos un doble enlace. Como se usa en el presente documento, los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, 2-propeno (alilo), iso-propeno, 2-metil-1-propeno, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “alquino” y “alquino (C₁-C₆)” se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, y al menos un triple enlace. Como se usa en el presente documento, los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, “aromático” se refiere a sistemas de anillos conjugados monocíclicos y policíclicos que contienen 4n+2 pi electrones, en la que n es un número entero. Como se usa en el presente documento, aromático se refiere a e incluye sistemas de anillos que contienen solo átomos de carbono (es decir, “arilo” o “carbociclo aromático”), además de sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (es decir, “heteroaromático” o “heteroarilo”). Como se usa en el presente documento, todos aquellos sistemas de anillos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.

Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, “no aromático” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace aislado, es decir, no es parte de un sistema pi conjugado. Como se usa en el presente documento, no aromático se refiere a e incluye sistemas de anillos que contienen solo átomos de carbono, además de sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tales como, por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina. Como se usa en el presente documento, todos aquellos sistemas de anillos no aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “arilo” y “arilo (C₆-C₁₀)” se refieren a sistemas de anillos de hidrocarburo monocíclicos y policíclicos, es decir, carbociclos, que tienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, en el que al menos un anillo es aromático, como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenilo (fenilenilo), naftilo (naftilenilo), 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “arilalquilo” y “alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀)” se refieren a grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, que tienen un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, como sustituyente. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilo, feniletilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “ariloxi”, “ariloxi (C₆-C₁₀)”, “alcoxiarilo” y “alcoxi (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀)” se refieren a grupos arilo, como se ha definido anteriormente, que están unidos directamente a un átomo de oxígeno o a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, respectivamente. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.

Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenoxi, benciloxi, feniletoxi, naftiloxi, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “carbocíclico” y “carbociclo” se refieren a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen solo átomos de carbono en el (los) anillo(s), es decir, sistemas de anillos de hidrocarburo, sin consideración a la aromaticidad. Así, carbocíclico y carbociclo se refieren a e incluyen sistemas de anillos que están saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos, además de a sistemas de anillos que tienen porciones completamente saturadas, aromáticas y/o no aromáticas. Los términos carbocíclico y carbociclo incluyen adicionalmente sistemas de anillos unidos por puentes, condensados y espirocíclicos. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, espiro[3.4]octanilo, biciclo[2.2.1]hept-5-enilo, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “halo” y “halógeno” incluyen átomos y sustituyentes de flúor, cloro, bromo y yodo. Estos grupos también pueden denominarse flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término, “haloalquilo” y “haloalquilo (C₁-C₆)” se refieren a grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que tienen uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de halógeno, como se ha definido anteriormente. Debe entenderse que si hay más de un átomo de halógeno presente en un grupo haloalquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes y/o pueden localizarse sobre el mismo átomo de carbono o sobre átomos de carbono diferentes. Ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 3-bromo-2-cloro-propilo, 2,2-dibromoetilo, 2-bromo-2-cloro-etilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-butilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “haloalcoxi” y “haloalcoxi (C₁-C₆)” se refieren a grupos haloalquilo, como se han definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2,2-dibromoetoxi, 3-bromo-2-cloro-propoxi, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-butoxi, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “cicloalquilo” y “cicloalquilo (C₃-C₁₀)” se refieren a sistemas de anillos de hidrocarburo monocíclicos y policíclicos que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Estos términos se refieren a e incluyen sistemas de anillos que están completamente saturados o contienen al menos un doble o triple enlace, además de sistemas de anillos con porciones completamente saturadas o aromáticas o no aromáticas tales como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo. Debe entenderse que estos términos se refieren adicionalmente a e incluyen estructuras policíclicas unidas por puentes y/o condensadas tales como, por ejemplo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, biciclo[2.2.1]hept-5-enilo y similares, además de sistemas de anillos espirocíclicos tales como, por ejemplo, espiro[3.4]octanilo, espiro[3.5]nonilo y similares. Otros ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, isopropilciclobutilo, ciclopentilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo, norbornilo, decahidronaftalenilo, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “cicloalquiloxi”, “cicloalquiloxi (C₃-C₁₀)”, “alcoxicicloalquilo”, “alcoxicicloalquilo (C₃-C₁₀)” y “alcoxi (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀)” se refieren a un grupo cicloalquilo que tiene el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno o un grupo alcoxi, respectivamente. Como se usa en el presente documento, estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 2-ciclopentil-etoxi, ciclohexil-metoxi, ciclohex-3-iloxi, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilo (C₂-C₉)”, “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Estos términos se refieren adicionalmente a e incluyen sistemas de anillos que están completamente saturados o contienen al menos un doble o triple enlace, además de sistemas de anillos con porciones completamente saturadas o aromáticas tales como, por ejemplo, dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo, y/o porciones no aromáticas. Debe entenderse que los grupos heterocicloalquilo policíclicos incluyen adicionalmente sistemas de anillos condensados, unidos por puentes y espirocíclicos, y sistemas de anillos en los que el N o S está oxidado, es decir, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, 1-oxo-piperidinilo. Ejemplos representativos adicionales de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidropirranilo, tiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-

5 ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, cromanilo, cromonilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, indolinilo, octahidro-1H-indolilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, etc.

10 Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquilheterocicloalquilo" y "alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉)" se refieren a grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que tienen un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, como sustituyente. Los grupos alquilheterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, piperidinilmetilo, pirrolidiniletilo, etc.

15 Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo (C₂-C₉)", "alcoheterocicloalquilo (C₂-C₉)" y "alcoxi (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉)", respectivamente, se refieren a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno o a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, y puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, azepan-4-ilo, pirrolidin-1-il-etoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, tetrahidro-piran-3-ilpropilo, etc.

25 Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "heteroarilo", "heteroarilo (C₅-C₉)" y "heteroaromático" se refieren a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos y policíclicos que contienen el número requerido de átomos de carbono, como se ha descrito anteriormente, y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Como se usa en el presente documento, un sistema de anillos heteroaromáticos se refiere a e incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen porciones aromáticas, mientras que otras porciones del sistema de anillos pueden estar completamente saturadas o ser no aromáticas tales como, por ejemplo, dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo. Los anillos heteroaromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos adicionales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridinilo (piridilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianafteñilo, isotianafteñilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizininilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepinilo, etc.

40 Como se usa en el presente documento, "~~~~" indica un punto de unión.

45 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, "farmacéuticamente aceptable" indica que la entidad diseñada tal como, por ejemplo, por ejemplo, soporte, vehículo, diluyente, excipiente, sal o profármaco, es generalmente químicamente y/o físicamente compatible con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o es generalmente fisiológicamente compatible con el receptor de la misma.

50 Como se usa en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "sujeto(s)" y "paciente(s)" se refieren a mamíferos, que incluyen seres humanos.

55 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, "sustituido" indica que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha sustituido con un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Debe entenderse que los términos "sustituyente", "sustituyentes", "resto", "restos", "grupo" o "grupos" se refieren a sustituyente(s) cuando se usa(n) conjuntamente con la expresión "...opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro...", a menos que se especifique de otro modo.

60 Como se usa en el presente documento, ejemplos representativos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hidrógeno (pueden indicarse H), halógeno (pueden indicarse halo), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄), ácido carboxílico (puede indicarse COOH), formilo, acilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxilo (puede indicarse OH), aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), nitro (puede indicarse NO₂), ciano (puede indicarse CN), amino (puede indicarse NH₂), mono- o di-alquil (C₁-C₆)-amino (pueden indicarse NHR¹, NR¹R² o N(R¹)₂), oxo (puede indicarse >=O o carbonilo), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo (puede indicarse COOR o CO₂R), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo

(C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquil (C₂-C₉)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo (puede indicarse RCOOR o RCO₂R), alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo (pueden indicarse NH₂CO, NHCO, NR¹CO, N(R¹)₂CO), aciltio (C₁-C₆) y aciloxi (C₁-C₆).

Como se usa en el presente documento, “tratar”, “tratado” y “tratamiento”, si se usan solos o conjuntamente con otro término o términos, incluyen usos preventivos (por ejemplo, profilácticos), meliorativos, paliativos y curativos y resultados, o cualquier combinación de los mismos. Debe entenderse que los términos “prevenir” y “preventivo” y “profiláctico” no son absolutos, sino que se refieren a usos y resultados en los que la administración de un compuesto o composición disminuye la probabilidad o gravedad de una afección, síntoma o estado de enfermedad, y/o retrasa la aparición de una afección, síntoma o estado de enfermedad durante un periodo de tiempo.

Como se usa en el presente documento, los términos “terapéutico” y “cantidad terapéuticamente eficaz”, si se usan solos o conjuntamente con otro término o términos, indican una cantidad de un compuesto, composición o medicamento que (a) trata o previene una enfermedad, afección o trastorno particular; (b) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno particular; (c) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. Debe entenderse que los términos “terapéutico” y “terapéuticamente eficaz” engloban uno cualquiera de los efectos (a)-(c) anteriormente mencionados, tanto solos como en combinación con cualquiera de los otros (a)-(c).

Como se usa en el presente documento, un “agente terapéuticamente activo”, si se usa solo o conjuntamente con otro término o términos, se refiere a cualquier compuesto, es decir, un fármaco, que se ha encontrado que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno y no se describe por la fórmula I.

Los compuestos (incluyendo productos finales y productos intermedios) descritos en el presente documento pueden aislarse y usarse por sí mismos o pueden aislarse en forma de una sal. Debe entenderse que los términos “sal(es)” y “forma(s) de sal” usados por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos engloban todas las sales inorgánicas y orgánicas, que incluyen sales industrialmente aceptables, como se define en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo. Como se usa en el presente documento, sales industrialmente aceptables son sales que son generalmente adecuadas para la fabricación y/o procesamiento (incluyendo purificación), además de para el transporte y almacenamiento, pero pueden no ser sales que se administren normalmente para uso clínico o terapéutico. Las sales industrialmente aceptables pueden prepararse a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeño, o a mayor escala, es decir, hasta y que incluye un kilogramo o más. Sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en el presente documento, son sales que son generalmente químicamente y/o físicamente compatibles con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o son generalmente fisiológicamente compatibles con el receptor de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeño, o a mayor escala, es decir, hasta y que incluye un kilogramo o más. Debe entenderse que sales farmacéuticamente aceptables no se limita a sales que se administran normalmente o autorizadas (por una autoridad sanitaria tal como la FDA) para uso clínico o terapéutico en seres humanos. Un médico de experiencia habitual apreciará fácilmente que algunas sales son tanto sales industrialmente aceptables, además de farmacéuticamente aceptables. Debe entenderse que todas aquellas sales, que incluyen formas de sales mixtas, están dentro del alcance de la solicitud.

En general, las sales de la presente solicitud pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y/o purificación de un compuesto (incluyendo productos intermedios), o haciendo reaccionar por separado el compuesto (o producto intermedio) con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado (según convenga) y aislando la sal así formada. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada. En la práctica, las diversas sales pueden precipitarse (con o sin la adición de uno o más co-disolventes y/o antidisolventes) y recogerse por filtración o las sales pueden recuperarse mediante evaporación de disolvente(s). Las sales de la presente solicitud también pueden formarse mediante un “cambio de sal” o reacción de intercambio iónico/desplazamiento doble, es decir, reacción en la que un ión se sustituye (completamente o en parte) con otro ión que tiene la misma carga. Un experto en la materia apreciará que las sales pueden prepararse y/o aislarse usando un único método o una combinación de métodos.

Sales representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y similares. Otros ejemplos de sales representativas incluyen cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, además de cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y de amina que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, lisina, arginina, benzatina, colina, trometamina, diolamina, glicina, meglumina, olamina y similares. Ciertos compuestos de fórmula I pueden tener dos o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en varias

configuraciones estereoisoméricas. Por consiguiente, tales compuestos pueden sintetizarse y/o aislarse como mezclas de enantiómeros y/o como enantiómeros (puros) individuales, además de diastereómeros y mezclas de diferentes diastereómeros. Debe entenderse que la presente solicitud incluye todos aquellos enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos en todas las relaciones.

En la práctica, la resolución y aislamiento de enantiómeros puros pueden lograrse usando métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación o inversión asimétrica.

Para aquellos compuestos de fórmula I que contienen uno o más centros estereogénicos adicionales, aquellos expertos en la materia apreciarán que todos los diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros en cualquier cantidad de los compuestos ilustrados y tratados en el presente documento están dentro del alcance de la presente solicitud. Los compuestos de fórmula I que existen como diastereoisómeros pueden aislarse por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos. Alternativamente, los productos intermedios en el transcurso de una síntesis que existen como mezclas racémicas pueden someterse a resolución por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación o inversión asimétrica.

Los compuestos de la solicitud pueden administrarse como profármacos. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* dando un compuesto de fórmula I. La transformación *in vivo* puede producirse por diversos mecanismos, tales como hidrólisis, en la sangre u otros fluidos biológicos.

Un profármaco de un compuesto de fórmula I puede formarse de un modo convencional con uno o más grupos funcionales en el compuesto, tal como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender: (1) un éster formado por la sustitución de un hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀); (2) un éster activado formado por la sustitución del hidrógeno del grupo ácido con grupos tales como -(CR₂)COOR', en la que CR₂ es un separador y R puede ser grupos tales como H o metilo y R' puede ser grupos tales como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀); y/o (3) un carbonato formado por la sustitución del hidrógeno del ácido con grupos tales como CHROCOOR' en la que R puede ser grupos tales como H o metilo y R' puede ser grupos tales como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀). Similarmente, si un compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional de alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del hidrógeno del alcohol con grupos tales como alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo o alcanoiloxi (C₁-C₆)-arilo o formando un éster mediante condensación con, por ejemplo, un aminoácido. Si un compuesto de fórmula I contiene un grupo amino primario o secundario, un profármaco puede comprender, por ejemplo, una amida formada por la sustitución de uno o ambos de los hidrógenos del grupo amino con alcanoil (C₁-C₁₀) o aroilo (C₆-C₁₀). Otros profármacos de aminas son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Alternativamente, ciertos compuestos de fórmula I pueden ellos mismos actuar de profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Discusiones referentes a los profármacos y su uso pueden encontrarse en, por ejemplo, "Progrugs as Novel Delivery Systems", T. Higuchi y W. Stella, Vol. 14 de the ACS Symposium Series, y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Otros ejemplos de grupos de sustitución pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

La presente solicitud también se refiere a todos los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I. Como se usa en el presente documento, el término "compuesto isotópicamente marcado" se refiere a un compuesto que ha sido preparado de forma que al menos un átomo se ha sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente.

Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de fórmula I incluyen isótopos de: hidrógeno, tales

como ^2H y ^3H ; carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; cloro, tal como ^{36}Cl ; flúor, tal como ^{18}F ; yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I ; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; fósforo, tal como ^{32}P ; y azufre, tal como ^{35}S . Debe entenderse que un compuesto de fórmula (I) puede incluir isótopos de más de un elemento. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede incluir isótopos de tanto hidrógeno como carbono.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula I tales como, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, pueden ser útiles en estudios de distribución o de diagnóstico en tejido de fármaco y/o sustrato. En particular, isótopos radiactivos tales como tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para estos fines en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

Otros compuestos isotópicamente marcados de fórmula I tales como, por ejemplo, aquellos que incorporan deuterio, es decir, ^2H , pueden tener ciertas ventajas terapéuticas con respecto a los compuestos sin marcar de fórmula (I). En ciertas circunstancias, los compuestos marcados con deuterio pueden presentar mayor estabilidad metabólica, elevada semivida *in vivo* y/o requisitos de dosificación reducidos en comparación con la versión sin marcar del compuesto.

La incorporación de otros isótopos, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación por receptores del sustrato.

Un experto habitual en la materia apreciará fácilmente que las ventajas y aplicaciones adicionales de los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Preparaciones y ejemplos

En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por los métodos descritos en las preparaciones, esquemas y secciones experimentales de la presente solicitud y/o por procesos y procedimientos adicionales o alternativos conocidos en las ciencias químicas en combinación con el conocimiento del médico habitual. Debe entenderse que los métodos expuestos en las siguientes descripciones, esquemas de reacción, preparaciones y secciones experimentales están previstos para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación.

El experto entenderá que ciertos de estos ejemplos no entran dentro del alcance de las presentes reivindicaciones y así se proporcionan para fines comparativos solo.

Pueden usarse reactivos, productos intermedios, materiales de partida, rutas de síntesis y métodos alternativos o adaptarse en la práctica, particularmente en vista del alcance de la presente divulgación en combinación con el conocimiento de un experto habitual en la materia. Debe entenderse que tales alternativas y modificaciones están dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y las reivindicaciones.

A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que las variables que aparecen en o citadas en los esquemas, y/o preparaciones, se definen como antes o como se definen en las reivindicaciones. En los esquemas de reacción más adelante, debe entenderse que para los compuestos en los que "-----" es un enlace, R^5 y R^6 están ausentes.

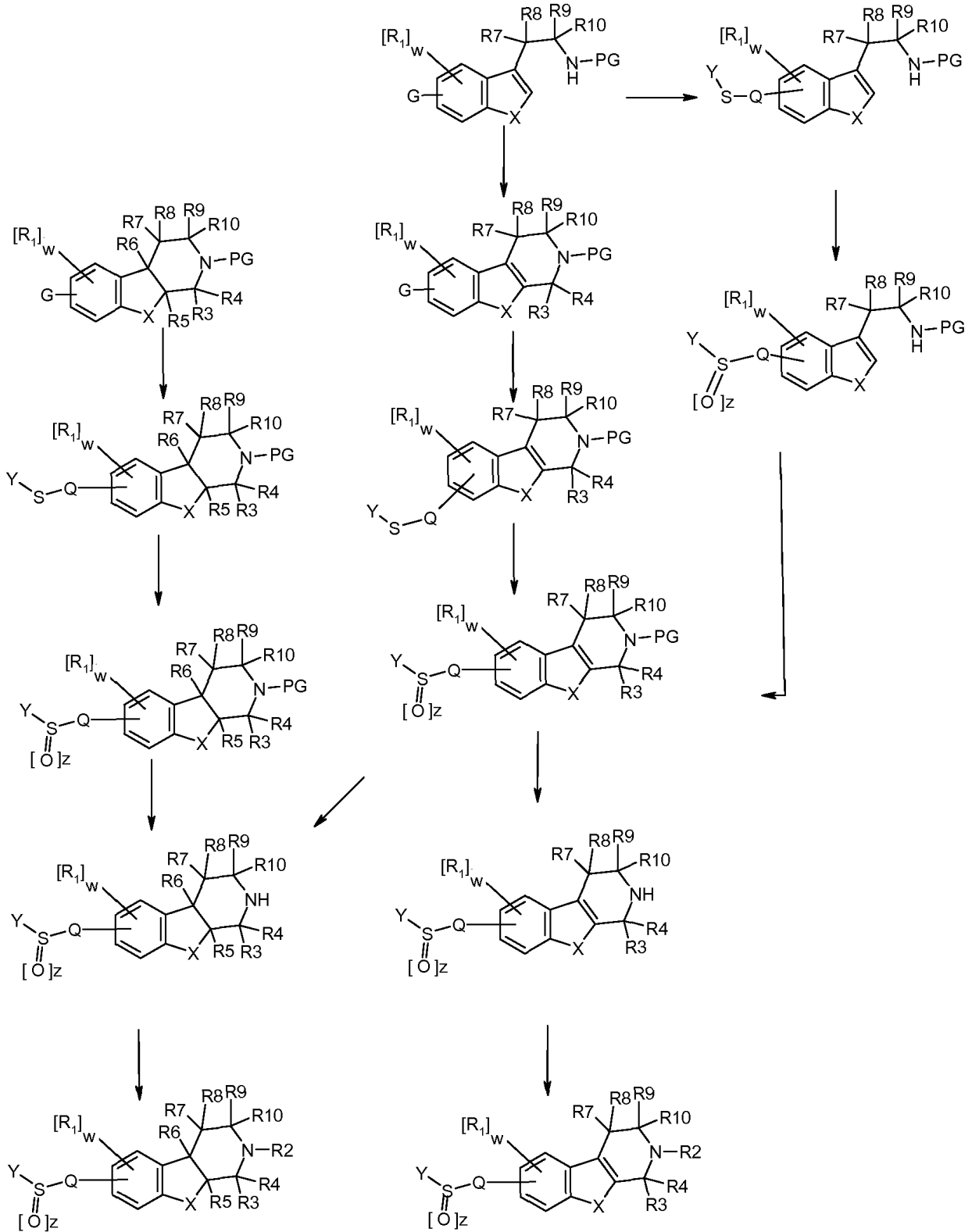
Aunque realizaciones específicas y/o compuestos individuales se describirán con referencia a esquemas, preparaciones y/o ejemplos particulares, debe entenderse que estas realizaciones y/o compuestos son ilustrativos de un pequeño número (es decir, un subconjunto) de las descripciones, géneros, subgéneros, fórmulas, especies, realizaciones y compuestos más generales que entran dentro del alcance y espíritu de la presente solicitud. Por consiguiente, estas realizaciones específicas y/o compuestos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación de ningún modo.

Síntesis generales

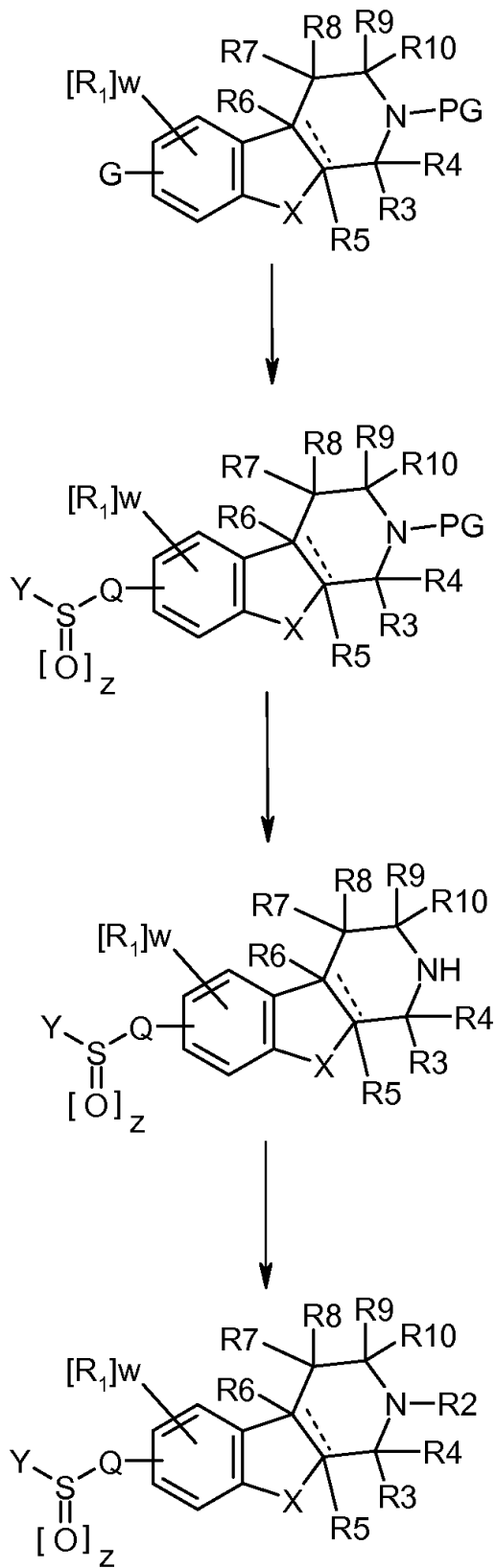
Los Esquemas I y II representan rutas generalizadas que pueden usarse para preparar los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos A a J ilustran aspectos más particulares de las rutas generalizadas. Las preparaciones A a D describen secuencias de reacción particulares que pueden usarse para preparar diversos productos intermedios. Los ejemplos proporcionan detalle adicional referente a la síntesis de varios productos intermedios y compuestos de fórmula I.

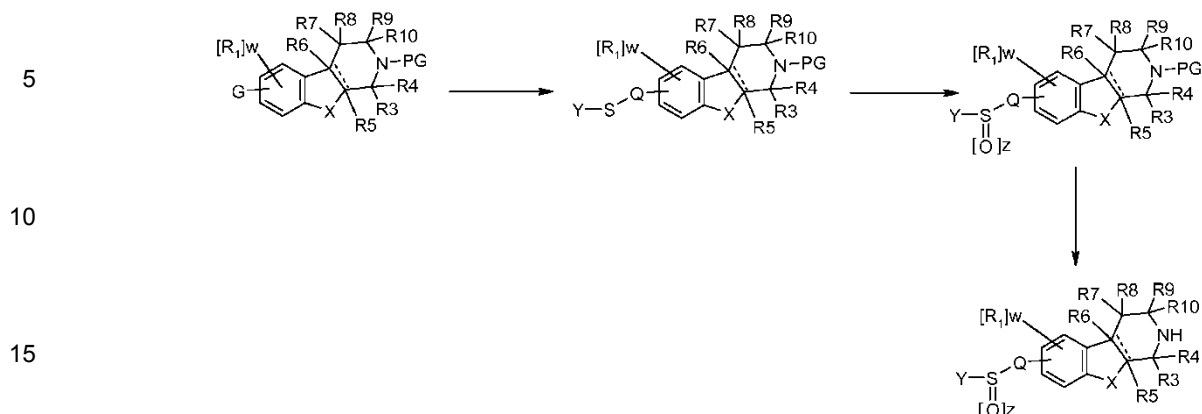
Esquema I

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Esquema II



Método A

20

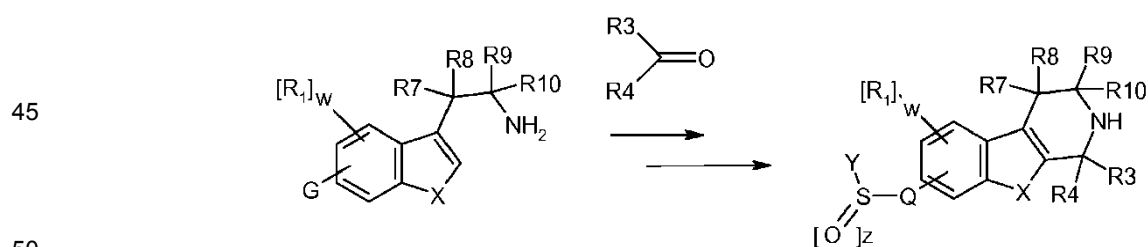
25

30

Como se muestra en el Método A, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I mediante una reacción de acoplamiento de tipo Ullmann. Para compuestos en los que PG indica un grupo protector y G representa un halógeno tal como yodo, la reacción de acoplamiento entre el haluro tricíclico y un tiol deseado, tal como Y-SH, puede llevarse a cabo usando una variedad de condiciones conocidas en la técnica. Normalmente, la reacción se realiza usando una cantidad catalítica de CuI (yoduro de cobre) en presencia de neocuproína (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) o etilenglicol, y una base, tal como terc-butóxido de sodio (NaOtBu), en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tolueno, a temperaturas elevadas, tales como entre aproximadamente 70 - 100 °C. Puede accederse a otros compuestos de fórmula I acoplado el haluro tricíclico con un trialquilsilil tioéter apropiadamente funcionalizado, tal como, por ejemplo, Y-S-TIPS en la que TIPS es un grupo triisopropilsililo, usando CuI en presencia de neocuproína o etilenglicol y fluoruro de cesio (CsF) en un disolvente apropiado a temperaturas elevadas. Alternativamente, el compuesto tricíclico puede contener el trialquilsilil tioéter, es decir, G es un trialquilsilil tioéter tal como S-TIPS y puede acoplarse con el resto Y deseado, en el que Y está funcionalizado con un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o triflato.

35

El tioéter tricíclico resultante puede oxidarse usando un reactivo tal como ácido meta-cloroperoxisbenzoico (mCPBA) u Oxone® (peroximonosulfato de potasio) en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno (DCM) o tetrahidrofurano (THF). El grupo protector (PG) se elimina posteriormente usando procedimientos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, si PG es un éster *t*-butílico (Boc), PG puede escindirse en condiciones ácidas tales como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente apropiado, tal como DCM o dioxano, o mezcla de disolventes.

Método B

55

Como se muestra en el Método B, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I mediante un reacción de tipo Pictet-Spengler con la cetona o aldehído protegida o sin proteger apropiadamente sustituida, seguido de la introducción y posterior oxidación del tioéter. Para aminas bicíclicas en las que G es un haluro tal como yodo, la condensación y ciclación al compuesto tricíclico correspondiente se afecta mediante el tratamiento con un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, TFA, a una temperatura apropiada, tal como entre aproximadamente 60 y 90 °C. En la práctica, el ácido puede usarse como el disolvente para la reacción o puede mezclarse con un co-disolvente apropiado tal como, por ejemplo, dicloroetano (DCE). Para compuestos en los que Q está ausente, la introducción y posterior oxidación del tioéter puede llevarse a cabo usando métodos análogos a aquellos descritos anteriormente.

60

65

Método C

5



10

Como se muestra en el Método C, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I acoplado directamente un resto de sulfona deseado, es decir, si $z=2$, con un haluro tricíclico. Normalmente, para compuestos tricíclicos en los que G representa yodo, la reacción avanza agitando juntos CuI y *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina en sulfóxido de dimetilo (DMSO) durante un periodo de tiempo adecuado antes de la adición de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) y el resto sulfinato deseado, tal como benzenosulfinato de sodio. La reacción se realiza normalmente a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 100 °C.

15

20

Alternativamente, para llegar a compuestos de fórmula I en la que Q es $-NR^{13}$, el haluro tricíclico, en el que G es yodo, puede convertirse en la alquilamina correspondiente. Normalmente, un haluro tricíclico, una alquilamina, tal como, por ejemplo, metilamina, pueden agitarse juntos en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de sodio (NaOtBu), neocuproína y CuI en un disolvente adecuado tal como DMF a temperaturas elevadas. Para compuestos en los que G es hidrógeno, la nitración seguida de reducción proporciona el compuesto de amino tricíclico correspondiente.

25

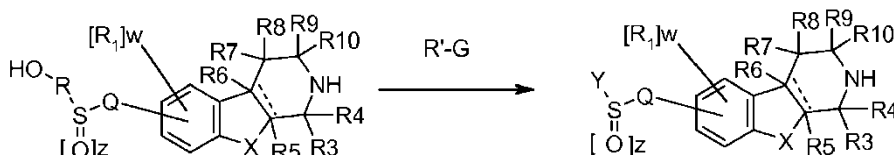
30

Aunque no se ha mostrado anteriormente, en la práctica, generalmente es necesario un grupo protector (PG) para el nitrógeno de la piperidina. El tratamiento de la amina o alquilamina tricíclica resultante con un haluro de sulfonilo deseado tal como, por ejemplo, cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonilo, en presencia de una base orgánica tal como DIEA, proporciona la sulfonamida correspondiente. Si está presente, el grupo protector PG puede eliminarse usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica o como se describen en el presente documento.

35

Método D

40



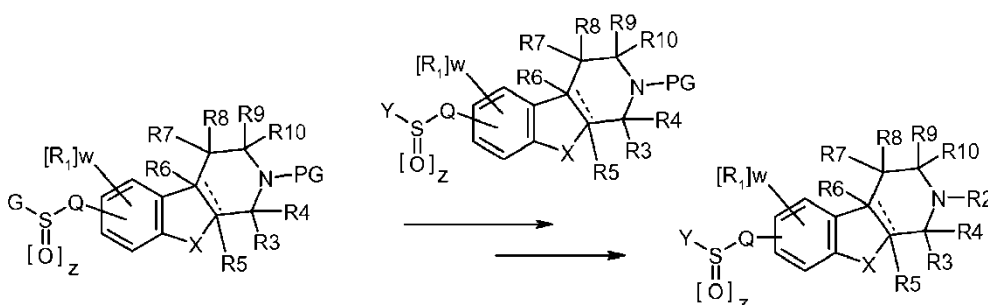
45

Como se muestra en el Método D, el resto Y puede elaborarse en un modo en etapas después de la instalación del grupo sulfonilo/sulfonilo. Por ejemplo, si un compuesto tricíclico contiene un grupo hidroxilo, indicado anteriormente como R-OH, el tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, indicado anteriormente como R'-G, proporciona el resto Y correspondiente. Normalmente, la reacción de *O*-alquilación avanza en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo (ACN). En la práctica, la reacción puede realizarse a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 60 °C.

50

Alternativamente, para compuestos tricíclicos en los que G es un haluro, la introducción de un resto Y que contiene una amina primaria o secundaria, puede afectarse mediante una reacción de desplazamiento como se muestra a continuación.

55



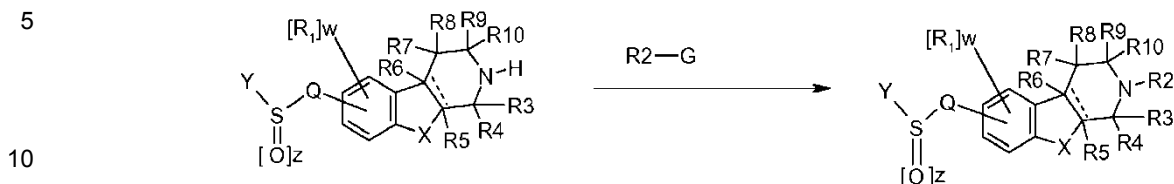
60

La reacción de desplazamiento generalmente avanza en presencia de una base orgánica, tal como DIEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF. El grupo protector PG puede eliminarse usando condiciones estándar muy conocidas en la técnica o como se describen en el presente documento. La posterior introducción del resto R² deseado al anillo de piperidina puede afectarse usando los métodos descritos en el presente documento, además de

65

otros métodos conocidos en la técnica.

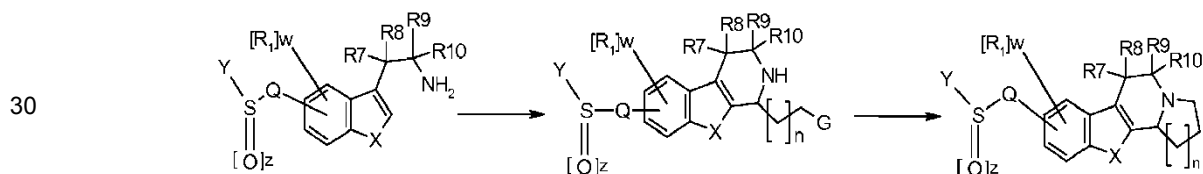
Método E



15 Como se muestra en el Método E, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I por *N*-alquilación del anillo de piperidina usando condiciones muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento con R^2-X , en la que X es un haluro, tal como bromo, en presencia de una base adecuada, tal como DIEA, en un disolvente apropiado tal como DMF, proporciona el producto *N*-alquilado correspondiente. Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado.

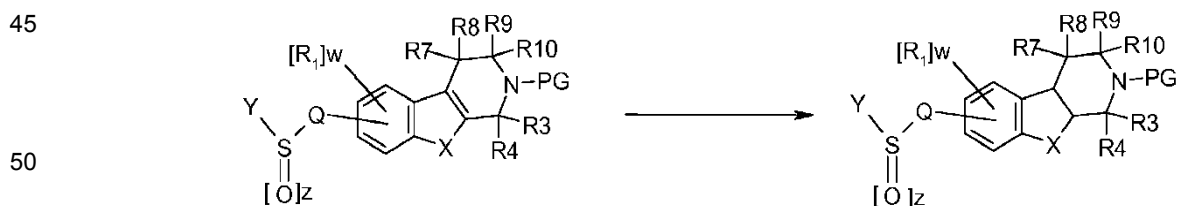
20 Alternativamente, para restos R^2 en los que X es un carbonilo, tal como, por ejemplo, ciclobutanona o benzaldehído, o un carbonilo protegido, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I mediante aminación reductora. Normalmente, si Q es un enlace o -O-, la reacción avanza en presencia de ácido, tal como ácido acético, seguido de la adición de un agente reductor de hidruro tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) o cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$), para proporcionar el compuesto *N*-alquilado correspondiente de fórmula I. Disolventes adecuados incluyen THF, DCM o dicloroetano (DCE).

Método F



35 Como se muestra en el Método F, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I mediante una reacción de tipo Pictet-Spengler con el halo-acetal apropiado, tal como, por ejemplo, 2-(4-bromo-butil)-[1,3]dioxolano, seguido de una segunda ciclación para formar el compuesto tetracíclico correspondiente. Normalmente, la reacción de condensación y posterior cierre de anillo avanza en presencia de un ácido fuerte, tal como TFA, en un disolvente adecuado tal como dicloroetano (DCE), a temperaturas elevadas. Para afectar la segunda reacción de ciclación, el haluro tricíclico resultante, en el que G representa un haluro tal como, por ejemplo, bromo, se trata con una base tal como DIEA en un disolvente apropiado, tal como DMF. En la práctica, esta reacción puede realizarse a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 50 °C.

Método G



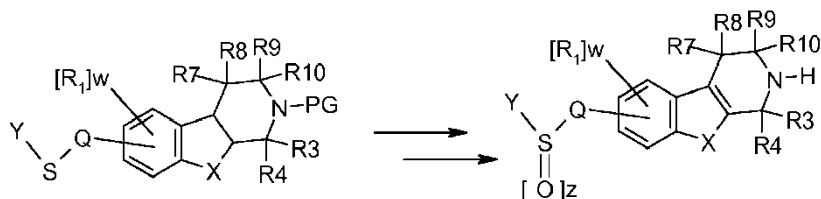
55 Como se muestra en el Método G, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I mediante hidrogenación usando métodos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, para compuestos en los que Q está ausente y PG indica un grupo protector tal como BOC, el tratamiento con gas H_2 en presencia de paladio sobre carbono (Pd-C) en un disolvente apropiado tal como metanol (MeOH) o etanol (EtOH) proporciona el compuesto saturado correspondiente. El grupo protector PG puede entonces eliminarse usando métodos convencionales muy conocidos en la técnica o como se describen en el presente documento.

60

65

Método H

5



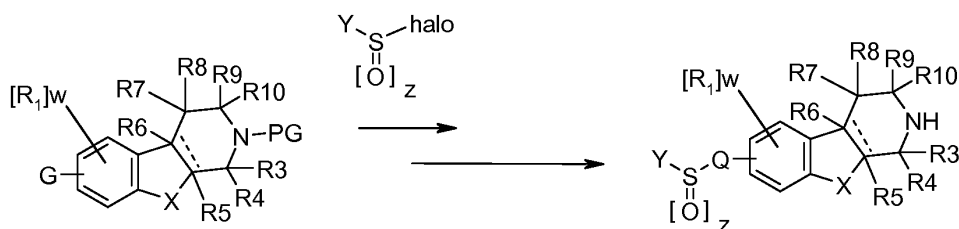
10

Como se muestra en el Método H, pueden prepararse diversos compuestos de sulfonilo de fórmula I, es decir, cuando $z = 1$, mediante oxidación con bencenosulfonyl-3-feniloxaziridina (reactivo de Davis). Normalmente, para compuestos en los que Q está ausente y PG indica un grupo protector, la reacción de oxidación avanza en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, DCM o tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente. La eliminación del grupo protector se afecta usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica o como se describe en el presente documento.

15

Método J

20



25

Como se muestra en el Método J, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula I en la que Q es -O- o -NR¹³- usando el resto halo-sulfonyl/halo-sulfonyl deseado, tal como, por ejemplo, cloruro de 4-clorobencenosulfonyl. Normalmente, para compuestos en los que G es -OH o NH₂, la reacción avanza en presencia de una base orgánica tal como DIEA en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM o DCE, o mezclas de disolventes. La eliminación del grupo protector, PG, puede afectarse usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, además de los métodos descritos en el presente documento.

30

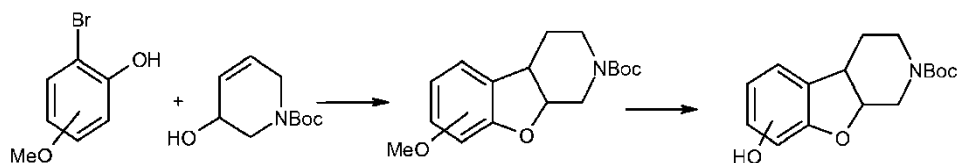
Preparaciones

Pueden sintetizarse diversos productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I usando los métodos generales proporcionados a continuación.

35

Preparación A

40



45

Pueden sintetizarse diversos productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I según la secuencia mostrada anteriormente o por métodos conocidos en la técnica. Como se muestra en el Método A, pueden acoplarse halofenoles y piperidinoles *N*-protegidos en presencia de DEAD (azodicarboxilato de dietilo) y trifetilfosfina (P(Ph)₃) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF o mezcla de disolventes. En la práctica, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente o por debajo.

50

Los haloéteres resultantes pueden entonces ciclarse usando hidruro de tributilestaño (Bu₃SnH) y AIBN (2,2'-azobis(isobutironitrilo)) en un disolvente adecuado, tal como tolueno. En la práctica, la reacción se realiza a temperaturas elevadas.

55

La conversión del aducto tricíclico resultante en el alcohol correspondiente se afecta usando tribromuro de boro (BBr₃) en un disolvente adecuado, tal como DCM. En la práctica, la reacción puede realizarse a o por debajo de temperatura ambiente.

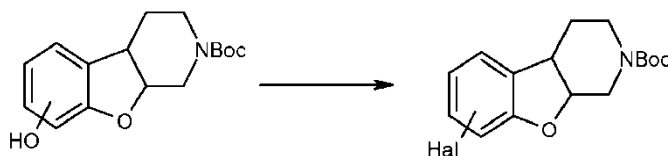
60

Se conocen en la técnica métodos adicionales para acceder a los productos intermedios relacionados. Véase, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6499-6502.

65

Preparación B

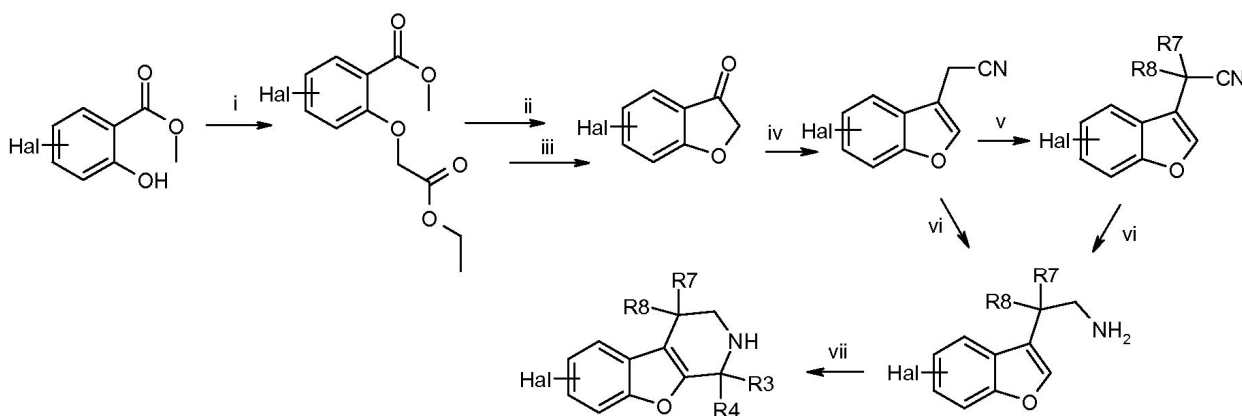
5



10 La conversión del fenol tricíclico en el halógeno correspondiente, tal como, por ejemplo, si Hal representa yodo, puede afectarse usando o modificando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Synthesis*, 2005, 4, 547-550. Por ejemplo, el fenol tricíclico puede tratarse con anhídrido trifílico ($\text{ Tf}_2\text{O}$) para proporcionar el trifluorometanosulfonato correspondiente, que posteriormente se convierte en el éster de boronato de pinacol (no mostrado) usando un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), (PdCl₂(dppf)) y pinacolborano, en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y un disolvente adecuado tal como dioxano. Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas elevadas. El tratamiento del éster tricíclico resultante de boronato con cloramina T (sal de sodio de *N*-clorotoluenamida) y yoduro de sodio (NaI) en una mezcla de agua y THF dio el compuesto yodotricíclico correspondiente.

20 Preparación C

25



30

35 i. Etil bromoacetato, K_2CO_3 , KI, acetona. ii. LHMDS, tolueno. iii. NaOH, H_2O luego HCl. iv. NaH, THF, dietilcianometilfosfonato. v. LHMDS, R⁷R⁸-Hal, THF. vi. BH_3 , THF. vii. R³R⁴-C=O, H⁺.

40

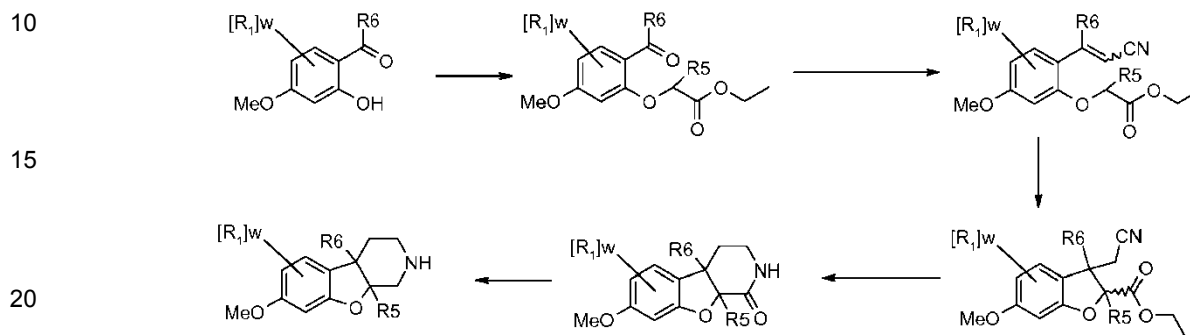
45 Puede accederse a productos intermedios adicionales útiles en la preparación de compuestos de fórmula I por la ruta mostrada anteriormente. Pueden prepararse diversas halo-benzofuran-2-onas a partir de un halofenol apropiadamente sustituido, en el que Hal representa un halógeno tal como bromo o yodo, que cuando se trata con bromoacetato de etilo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio (K_2CO_3) y yoduro de potasio (KI) en un disolvente adecuado, tal como acetona, proporciona el halobenzoato correspondiente. En la práctica, la reacción puede realizarse a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 50 °C. La ciclación del halobenzoato usando LHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio) en THF a baja temperatura, y tratando el halobenzofurano resultante (no mostrado) con una base fuerte, tal como hidróxido sódico (NaOH), en una mezcla de etanol y agua proporciona la halo-benzofuran-2-ona correspondiente. En la práctica, esta reacción se realiza a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 80 °C.

55 El tratamiento de la halo-benzofuran-2-ona con una base apropiada tal como hidruro de sodio y un cianofosfonato apropiadamente sustituido, tal como, por ejemplo, cianometilfosfonato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como THF proporciona el halobenzofuranonitrilo correspondiente. Después del tratamiento con una base fuerte tal como LHMDS en un disolvente apropiado tal como THF, el halobenzonitrilo puede alquilarse usando el bromuro de alquilo o yoduro de alquilo apropiado. La conversión en la amina puede entonces afectarse usando un agente reductor apropiado, tal como, por ejemplo, diborano, en un disolvente adecuado, tal como THF, a baja temperatura. La completitud del andamiaje halotricíclico puede afectarse mediante una reacción de ciclación de Pictet-Spengler con el aldehído o cetona apropiado, en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico (HCl) o TFA, opcionalmente en presencia de un co-disolvente orgánico tal como tolueno o DCM. Los compuestos representados anteriormente como R³R⁴CO están comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos convencionales conocidos en la técnica.

65 Todavía puede accederse a otros compuestos intermedios usando o adaptando los procedimientos descritos en el documento US 5.854.245.

Mientras que no se incluya expresamente en el esquema de reacción, pueden usarse compuestos de indol sustituidos, análogos a los benzofuranos sustituidos mostrados directamente anteriormente, para preparar productos intermedios tricíclicos usando métodos similares. Están comercialmente disponibles derivados de indol apropiadamente sustituidos o pueden prepararse según o adaptarse de métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 2005, 48, 1781-1795; Synth. Comm., 1993, 23, 65-72.

Preparación D



Todavía pueden prepararse productos intermedios útiles adicionales usando la ruta mostrada anteriormente. Pueden prepararse diversos ésteres de ciano-benzofurano sustituidos a partir del fenol correspondiente usando métodos y condiciones de reacción similares a aquellas descritos en la Preparación C. La hidrogenación del éster de ciano-benzofurano bajo aproximadamente 55 psi de H₂ en presencia de óxido de platino (PtO₂) en ácido acético (AcOH) proporciona la lactama tricíclica, que se reduce posteriormente usando hidruro de litio y aluminio (LAH). La elaboración adicional de la benzofuopiperidina resultante, es decir, la conversión en el producto intermedio tricíclico halogenado correspondiente, puede afectarse usando los métodos descritos anteriormente o procedimientos conocidos en la técnica.

Pueden prepararse otros productos intermedios útiles usando o adaptando los métodos descritos en el presente documento o aquellos conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se describe en J. Med. Chem., 1989, 32, 2221-2226, también pueden prepararse diversos productos intermedios en los que R⁵ no es hidrógeno a partir de la lactama tricíclica mostrada anteriormente. Específicamente, la introducción de R⁵ puede afectarse tratando la lactama tricíclica con una base apropiada, tal como hidruro de sodio (NaH), y el haluro de alquilo deseado, tal como, por ejemplo, clorometilciclopropano, en un disolvente apropiado, tal como THF. El producto alquilado resultante puede reducirse a la benzofuopiperidina correspondiente usando LAH como se ha descrito anteriormente.

Pueden prepararse diversos productos intermedios tricíclicos, especialmente en los que A es -(CR⁹R¹⁰)_n- y n es 2 ó 3, usando métodos conocidos en la técnica tales como aquellos descritos en el documento WO 03/099821.

Generalmente pueden prepararse otros productos intermedios y derivados útiles no específicamente descritos en el presente documento a partir de materiales apropiadamente sustituidos usando transformaciones y/o secuencias de reacción conocidas en la técnica en combinación con el conocimiento de un experto en la materia. Tales procedimientos y métodos se describen en libros de referencia tales como, por ejemplo, Compendium of Organic Synthetic Methods, Vols. I-VI (Wiley-Interscience) y en cualquier parte en la bibliografía química.

Un experto en la materia apreciará que en algunos casos pueden requerirse grupos protectores durante una secuencia de reacción de múltiples etapas o una única etapa. En la práctica, se usa un grupo protector para enmascarar o bloquear un sitio/grupo funcional particular en la preparación para una transformación química en un sitio/grupo funcional diferente en una molécula. Después de completarse una diana o transformación particular o en alguna etapa específica después en una ruta de síntesis, el grupo protector puede eliminarse usando métodos muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La introducción, uso y eliminación de grupos protectores se describe minuciosamente en Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., John Wiley & Sons, 1999).

Composiciones

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos pueden administrarse como materiales cristalinos o amorfos, y pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de los otros compuestos descritos en el presente documento. Además, los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos pueden administrarse en combinación con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. Generalmente, el (los) compuesto(s) se administrará(n) como una formulación, es decir, composición farmacéutica, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier componente en la formulación distinto del (de los) compuesto(s) de fórmula I y cualquier agente terapéuticamente activo adicional como se ha

descrito anteriormente que pueda estar presente. Por consiguiente, excipiente se refiere a e incluye componentes tales como, por ejemplo: soportes, vehículos, disolventes, adyuvantes, lubricantes, tensioactivos, aglutinantes, tampones, diluyentes, aromatizantes, agentes colorantes/tintes, disgregantes, emulsionantes, agentes de suspensión, plastificantes, solubilizantes, cargas, agentes de carga y similares. La elección del (de los) excipiente(s) dependerá en gran medida de factores tales como: el modo particular de administración, el efecto del (de los) excipiente(s) sobre la solubilidad, estabilidad y perfil de liberación, y la naturaleza de la forma de dosificación. Un experto en la materia apreciará fácilmente que esta lista de factores no es exhaustiva. El (Los) compuesto(s) de fórmula general I y cualquier agente terapéuticamente activo adicional (si está presente) pueden denominarse generalmente el (los) principio(s) activo(s) en una formulación o composición farmacéutica.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de fórmula I y métodos para su preparación serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición (Mack Publishing Company, 1995).

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración por vía oral como un comprimido, cápsula (dura o blanda rellena), píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida o inmediata, disolución, suspensión; para inyección parenteral como disolución, suspensión o emulsión estéril; o para administración tópica como pomada o crema. Un experto habitual en la materia apreciará fácilmente que formas de dosificación adicionales no específicamente mencionadas en el presente documento están dentro del alcance de la presente solicitud.

Las cantidades relativas del (de los) principio(s) activo(s) y el (los) excipiente(s) en una formulación o composición farmacéutica variarán dependiendo de la identidad, tamaño y afección del sujeto tratado y dependiendo adicionalmente de la vía por la que la composición va a administrarse. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1 % y el 100 % (peso/peso) de principio activo.

Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I puede prepararse, envasarse, distribuirse o comercializarse a granel, como una dosis unitaria única, o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de una composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del (de los) principio(s) activo(s). La cantidad del (de los) principio(s) activo(s) es generalmente igual a la dosificación del (de los) principio(s) activo(s) que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de una dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de una dosificación tal.

Dosificación

Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad del tratamiento/efecto terapéutico. Como se usa en el presente documento, "forma de dosificación unitaria" o "dosis unitaria", por sí mismos o en combinación con otro término o términos, se refieren a la(s) cantidad(es) físicamente discreta(s) de medicación, es decir, el (los) principio(s) activo(s) en una formulación farmacéutica, adecuada para una administración de una vez al paciente o sujeto que va a tratarse; conteniendo cada dosis unitaria una cantidad predeterminada del (de los) compuesto(s) activo(s) calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La composición más específica de las formas de dosificación unitaria que comprenden compuestos de fórmula está impuesta por y es directamente dependiente de varias variables tales como, por ejemplo: (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que va a lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la materia de combinar un compuesto activo tal para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Así, el experto apreciaría, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y pauta de dosificación se ajustan según métodos muy conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, puede establecerse fácilmente la dosis tolerable máxima, y la cantidad eficaz para proporcionar un beneficio terapéutico detectable a un paciente también puede determinarse, como pueden los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, mientras que ciertas dosis y pautas de administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan de ninguna forma la dosis y pauta de administración que puede proporcionarse a un paciente en la práctica de la presente invención.

Debe observarse que las dosificaciones y pautas de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección que va a aliviarse, y pueden incluir la administración de dosis únicas o múltiples, es decir, QD (una vez al día), BID (dos veces al día), etc., durante un periodo de tiempo particular (días o horas). Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto o paciente particular, pautas de dosificación específicas pueden necesitar ser ajustadas con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la

administración de las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Así, la presente solicitud engloba el aumento de dosis intraindividual de los pacientes como se ha determinado por el experto. Procedimientos y procesos para determinar la(s) dosificación (dosificaciones) apropiada(s) y pauta(s) de dosificación son muy conocidos en la técnica relevante y se determinarían fácilmente por el experto. Como tal, un experto habitual apreciaría fácilmente y reconocería que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

10 Utilidad

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆, es decir, ligandos de 5-HT₆, que pueden ser útiles como principios activos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de ciertas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) tales como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, crisis de angustia, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol, nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/insomnio; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

Estos compuestos también pueden ser útiles para la mejora de la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejora de la memoria en sujetos por lo demás sanos.

Debido a su localización única en el sistema nervioso central, el receptor de 5-HT₆ es una diana atractiva para el desarrollo de posibles tratamientos para una variedad de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el SNC. Una minuciosa visión general de la distribución y características del receptor de 5-HT₆ puede encontrarse en *Current Drug Targets -CNS & Neurological Disorders*, 2004, 3, 59-79.

Hay cada vez más pruebas que sugieren que los compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆, en particular antagonistas del receptor de 5-HT₆, tienen posibles aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades cognitivas, deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad y depresión. Véanse, por ejemplo, *Curr Top Med Chem*, 2008, 8, 1035-48 (antagonistas del receptor de 5-HT₆ y enfermedad de Alzheimer); *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11, 642-54 (antagonistas del receptor de 5-HT₆ y trastornos cognitivos); *Neuropsychobiology*, 2001, 43, 113-116 (polimorfismo del receptor de serotonina-6 y esquizofrenia); *Am. J. Med. Genet.*, 2000, 96, 217-221 (gen del receptor de 5-HT₆ en trastorno afectivo bipolar); *Neuropharmacology*, 2007, 52, 1274-83 (antagonista de 5-HT₆ SB-399885 y modelos animales de ansiedad y depresión); *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2005, 81, 673-82 (antagonistas del receptor de 5-HT₆ SB-357134 y SB-399885 y mejora en la formación de la memoria); *Pharmacol. Ther.*, 2005, 108, 320-333 (receptores de 5-HT₆ y potenciamiento cognitivo); *Neurotherapeutics*, 2008, 5, 458-469 (antagonistas del receptor de 5-HT₆ como agentes de potenciamiento cognitivo para enfermedad de Alzheimer); *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2002, 11, 457-467 (antagonistas de serotonina y trastornos depresivos).

También se sabe que la serotonina influye en el sueño, insomnio y ritmos circadianos; sin embargo, los subtipos de receptores de 5-HT específicos implicados y sus funciones respectivas están todavía en investigación. Los receptores de 5-HT₆ están asociados al hipotálamo, tálamo y el estriado en el cerebro. Se sabe que estas regiones son importantes en la regulación del sueño y el insomnio y aparecen datos recientes en ratas que confirman que los receptores de 5-HT₆ pueden participar en la regulación del insomnio. *Sleep*, 2008, 31, 34-44. En este estudio, ratas tratadas con RO 4368554, un antagonista del receptor de 5-HT₆, experimentaron un aumento en el sueño no REM (movimiento no rápido del ojo o NREM) en comparación con un grupo de control no tratado. Esta observación indica una posible conexión entre el receptor de 5-HT₆ y la calidad del sueño y/o consolidación del sueño (es decir, la capacidad para mantener el sueño continuamente con interrupción mínima), que a su vez sugiere un posible uso de antagonistas del receptor de 5-HT₆ en el tratamiento del insomnio de mantenimiento del sueño, es decir, la incapacidad para mantener el sueño durante toda la noche.

La asociación del receptor de 5-HT₆ y/o su ARNm en otras áreas del cerebro, tales como la corteza, amígdala, tálamo, gris periacueductal, médula espinal y ganglios de la raíz dorsal, implica una posible participación del receptor de 5-HT₆ en el dolor y la modulación del comportamiento nociceptivo. La función funcional del receptor de 5-HT₆ en la nocicepción se ha demostrado recientemente en ratas. Véase *European J. Pharmacol.*, 2007, 569, 59-63. En este estudio, SB-271046, un antagonista de 5-HT₆, pareció tener un efecto antinociceptivo de vida corta en un modelo de rata de dolor persistente tónico. Los datos sugieren que los receptores de 5-HT₆ pueden modular los sustratos

neurales que participan en el procesamiento nociceptivo.

El receptor de 5-HT₆ también ha generado muchísimo interés a propósito del tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con la ingesta de alimentos o la alimentación. Por ejemplo, se encontró que la administración crónica de oligonucleótidos antisentido del receptor de 5-HT₆ redujo significativamente el consumo de alimentos y la masa corporal en ratas. *J. Psychopharmacol.*, 1997, 11, A64. Otros estudios *in vivo* también indican que los antagonistas de 5-HT₆ influyen en el comportamiento de alimentación y el peso corporal. Véanse, por ejemplo, *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 126, 1537-1542; *Int. J. Obes.*, 2003, 27, Suppl. 1. Abst T1, 1-094; 34th Annu. Meet. Soc. Neurosci. Abstract 75.8. Los resultados de estos estudios en ratas sugieren que los antagonistas de 5-HT₆ pueden reducir el consumo de alimentos potenciando la saciedad. Véanse *Drug Disc Today*, 2006, 11, 283-299; *Pharmacology & Therapeutics*, 2008, 117, 207-231.

Un pequeño ensayo clínico en el hombre también parece que sugiere que 5-HT₆ puede tener alguna influencia en el consumo de alimentos o el apetito. Véase "Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial" en *Support Care Cancer*, publicado en línea, 11 de septiembre de 2009. En este estudio, la olanzapina (OLN), un potente antagonista del receptor de 5-HT₆, se administró en combinación con acetato de megestrol (MA) a pacientes con anorexia relacionada con el cáncer (CRA). Un segundo grupo de pacientes recibió solo MA. Se sabe que el acetato de megestrol es al menos parcialmente eficaz como estimulante del apetito en pacientes con cáncer. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados con la combinación mostró mejoras significativas en el apetito, náuseas, peso corporal y calidad de vida (mejoras en la actividad general, el estado de ánimo, trabajo, pasear y placer). No está claro si el receptor de 5-HT₆ era o no un factor en las mejoras informadas en pacientes que reciben la combinación de OLN y MA; sin embargo, los autores suponen que la mejora en el apetito en el grupo de tratamiento de combinación habría sido debida a la mejora en el estado de ánimo. Otros estudios han mostrado que la OLN como único agente mejora o reduce las náuseas en pacientes con dolor avanzado y cáncer. Véanse *J. Pain Symptom Manage*, 2002, 23, 526-532; *J. Palliative Care*, 2003, 6, 251-255; *J. Pain Symptom Manage*, 2003, 25, 587-582.

Otro uso terapéutico para los antagonistas de 5-HT₆ puede ser para el tratamiento de adicción, tal como, por ejemplo, adicción a sustancias y/o al alcohol (alcoholismo), y en el tratamiento de abstinencia del abuso de fármacos en particular narcóticos, alcohol (alcoholismo), nicotina y benzodiazepinas. El comportamiento de búsqueda de novedades en seres humanos se ha asociado desde hace tiempo al alcoholismo y al abuso de sustancias. *Psychiatry Res*, 1979, 1, 255-264. Tradicionalmente, el comportamiento de búsqueda de novedades se ha asociado a la neurotransmisión mediada por dopamina. Sin embargo, hay pruebas de que las respuestas conductuales a la novedad también pueden medirse por 5-HT. Se ha desarrollado un modelo animal fidedigno de comportamiento de búsqueda de novedades humano que es altamente predictivo del uso de fármacos. Este modelo y se ha usado recientemente para conocer más la posible contribución de los receptores de 5-HT₆ y 5-HT₇ al comportamiento de búsqueda de novedades y comportamientos asociados tales como el abuso de sustancias. Véanse *Neuropsychobiology*, 1996, 34, 136-145; *Exp. Clin. Psychopharmacol*, 2005, 13, 367-375.

Los compuestos descritos en el presente documento se probaron para su capacidad para unirse al receptor de 5-HT₆. La capacidad de los compuestos de fórmula I para unirse al receptor de 5-HT₆ puede medirse usando el ensayo y procedimientos generales descritos más adelante o por métodos conocidos en la técnica. Se encontró generalmente que los compuestos de fórmula I eran ligandos de 5-HT₆, más específicamente, se encontró generalmente que los compuestos de fórmula I eran antagonistas del receptor de 5-HT₆.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i del receptor de 5-HT₆ inferior a (<) 500 nM.

En otras realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i para el receptor de 5-HT₆ superior a (>) 500 nM pero inferior a (<) 1000 nM.

En otras realizaciones más, compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i para el receptor de 5-HT₆ superior a (>) 1000 nM.

Ensayo de unión del receptor de 5-HT₆ humano

Preparación de membranas

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas establemente con el receptor de 5-HT₆ humano (Euroscreen; ES-316-C). Las células se cultivaron en Advanced DMEM-F12 de Gibco (Cat n° 12634010) que contenía 2 % de FBS dializado (Hyclone Cat n° SH30079,03). Las células se recogieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía EDTA 0,1 mM y se sedimentaron por centrifugación (1000 x g), el sobrenadante se desechó y los sedimentos se almacenaron a -80 °C antes de la preparación de membranas. Las membranas se prepararon como se ha descrito previamente (*J Bio Chem*. 1992, 267 (14) 9844-51). Brevemente, se resuspendió sedimento de células congelado en un tampón de lisis que contenía Tris-HCl 5 mM (pH 7,5), EDTA 5 mM y 1 comprimido de inhibidor de la proteasa libre de EDTA completo (Roche Applied Science, Indianápolis, IN)

por 50 ml de tampón, y se homogeneizó con un homogeneizador de tejidos. El lisado celular se centrifugó entonces a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C para recoger las membranas. Los sedimentos de membranas se lavaron en tampón de membrana (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5 mM, 1 comprimido de inhibidor de la proteasa libre de EDTA completo por 50 ml de tampón) usando un homogeneizador de tejidos. Las membranas se centrifugaron a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C y los sedimentos se resuspendieron en tampón de membrana que contenía sacarosa 250 mM, y se determinó la concentración de proteína usando el kit Coomassie Plus (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

Ensayos de unión del receptor

Se resuspendieron membranas preparadas a partir de células que expresan receptor de 5-HT₆ humano recombinante (h5-HT₆) en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), CaCl₂ 4 mM, 10 µg/ml de saponina y 0,1 % (peso/volumen) de ácido ascórbico. Las membranas se preincubaron usando 1,75 µg de proteína de membrana y 0,25 mg de perlas de centelleo FlashBlue (catálogo de PerkinElmer nº FB001) por pocillo a 4 °C durante 30 min. Se añadieron vehículo o compuesto de prueba y [³H]LSD 4 nM (catálogo de PerkinElmer nº NET638) y se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente en un volumen final de 80 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de prueba o controles de ensayo para la unión total y no específica se diluyeron en DMSO como disoluciones 100x y se diluyeron en serie por concentraciones semilogarítmicas en una estación de trabajo automatizada JANUS de Perkin Elmer. Se usó serotonina (concentración final 10 µM) para determinar la unión no específica en el ensayo. Se leyeron las placas usando Microbiota Trilux 1450 LSC y contador de luminiscencia. Los datos se analizaron por regresión no lineal usando la ecuación de dosis-respuesta (pendiente variable) para calcular CI₅₀ en XLfit4 (ID Business Solutions Inc.):

$$y = (Pie + ((Cima - Pie) / (1 + ((CI_{50}/x)^{Pendiente\ de\ la\ cima}))))$$

La unión de [³H]LSD a las membranas de h5-HT₆ fue saturable con B_{máx} = 6,2 pmol/mg de proteína y K_d = 2,3 nM. El valor de K_i se calculó entonces según el método de Cheng-Prusoff usando la siguiente ecuación (Cheng y Prusoff, 1973):

$$K_{i, ap} = CI_{50} / (1 + ([radioligando] / K_d))$$

Los compuestos de fórmula I se probaron según los procedimientos descritos anteriormente. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 1 según la siguiente clave:

A = K_i < 500 nM

B = K_i > 500 nM y < 1000 nM

C = K_i > 1000 nM

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
5	1	A	46	A	91	C	136	A
	2	A	47	A	92	C	137	A
	3	A	48	A	93	B	138	C
10	4	A	49	A	94	A	139	C
	5	B	50	A	95	A	140	A
	6	C	51	A	96	C	141	A
15	7	C	52	A	97	C	142	C
	8	C	53	A	98	A	143	A
	9	C	54	A	99	A	144	C
20	10	A	55	A	100	A	145	C
	11	A	56	A	101	A	146	A
	12	A	57	A	102	A	147	A
25	13	C	58	A	103	A	148	A
	14	C	59	A	104	C	149	A
	15	A	60	A	105	A	150	A
30	16	A	61	A	106	A	151	B
	17	A	62	C	107	A	152	A
	18	A	63	A	108	A	153	A
35	19	A	64	A	109	A	154	C
	20	A	65	A	110	A	155	A
	21	A	66	A	111	A	156	A
40	22	A	67	A	112	A	157	A
	23	A	68	A	113	A	158	A
	24	A	69	A	114	A	159	A
45	25	A	70	C	115	C	160	A
	26	A	71	C	116	A	161	A
	27	A	72	C	117	A	162	A
50	28	A	73	A	118	A	163	A
	29	A	74	A	119	A	164	A
	30	A	75	C	120	A	165	A
55	31	A	76	A	121	A	166	A
	32	A	77	A	122	A	167	A
	33	A	78	A	123	A	168	B

60

65

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
5	34	A	79	A	124	C	169	B
	35		80	A	125	A	170	A
	36	A	81	A	126	A	171	C
10	37	A	82	A	127	A	172	A
	38	A	83	A	128	A	173	C
	39	A	84	A	129	B	174	C
15	40	A	85	A	130	A	175	A
	41	A	86	A	131	A	176	A
	42	B	87	A	132	C	177	C
20	43	A	88	A	133	A	178	A
	44	A	89	A	134	A	179	A
	45	A	90	A	135	C	180	C
25	181	C	226	C	271	C	316	A
	182	A	227	A	272	B	317	A
	183	A	228	B	273	A	318	A
30	184	A	229	A	274	A	319	A
	185	A	230	A	275	B	320	A
	186	A	231	A	276	A	321	A
35	187	B	232	A	277	A	322	A
	188	A	233	C	278	A	323	C
	189	A	234	C	279	A	324	A
40	190	C	235	A	280	C	325	B
	191	A	236	A	281	C	326	A
	192	A	237	A	282	A	327	C
45	193	A	238	A	283	A	328	A
	194	A	239	A	284	A	329	C
	195	A	240	A	285	C	330	C
50	196	A	241	A	286	A	331	B
	197	A	242	C	287	A	332	A
	198	A	243	A	288	A	333	A
55	199	A	244	A	289	A	334	B
	200	A	245	A	290	A	335	C
	201	A	246	A	291	A	336	C
60	202	A	247	A	292	A	337	C
	203	A	248	A	293	A	338	A
	204	A	249	A	294	A	339	A
65	205	A	250	A	295	A	340	A
	206	A	251	A	296	A	341	A

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
	207	A	252	A	297	A	342	A
5	208	A	253	C	298	A	343	A
	209	A	254	A	299	A	344	B
	210	A	255	A	300	A	345	A
10	211	A	256	A	301	A	346	A
	212	A	257	A	302	A	347	A
	213	A	258	A	303	A	348	A
15	214	A	259	A	304	A	349	A
	215	A	260	A	305	A	350	A
	216	A	261	A	306	A	351	C
20	217	A	262	A	307	A	352	C
	218	A	263	A	308		353	A
	219	A	264	A	309		354	A
25	220	A	265	A	310		355	C
	221	A	266	A	311	A	356	B
	222	A	267	A	312	A	357	A
30	223	A	268	A	313	A	358	A
	224	A	269	B	314	A	359	A
	225	A	270	A	315	A	360	A
35	361	A	406	A	451	A	496	A
	362	A	407	A	452	A	497	A
	363	A	408	A	453	C	498	A
40	364	A	409	A	454	A	499	A
	365	A	410	B	455	C	500	A
	366	A	411	A	456	A	501	A
45	367	A	412	A	457	A	502	A
	368	A	413	A	458	C	503	A
	369	C	414	A	459	C	504	A
50	370	A	415	A	460	A	505	A
	371	A	416	A	461	A	506	A
	372	A	417	A	462	C	507	A
55	373	C	418	A	463	A	508	A
	374	C	419	A	464	A	509	A
	375	A	420	A	465	A	510	A
60	376	A	421	A	466	A	511	C
	377	C	422	A	467	A	512	A
	378	A	423	A	468	A	513	A
65	379	A	424	A	469	A	514	A

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
5	380	C	425	C	470	A	515	C
	381	A	426	A	471	A	516	A
	382	A	427	A	472	A	517	A
10	383	C	428	C	473	A	518	C
	384	A	429	C	474	C	519	B
	385	C	430	A	475		520	A
15	386	A	431	C	476	C	521	A
	387	C	432	A	477	C	522	A
	388	A	433	A	478	B	523	A
20	389	C	434	A	479	C	524	A
	390	A	435	C	480	A	525	A
	391	C	436	A	481	A	526	
25	392	A	437	A	482	A	527	
	393	C	438	A	483	A	528	
	394	A	439	A	484	A	529	
30	395	A	440	A	485	A	530	A
	396	C	441	A	486	A	531	A
	397	C	442	C	487	A	532	B
35	398	A	443	C	488	A	533	A
	399	A	444	C	489	A	534	A
	400	A	445	C	490	A	535	A
40	401	A	446	A	491	A	536	A
	402	A	447	C	492	A	537	A
	403	A	448	A	493	A	538	A
45	404	A	449	A	494	A	539	A
	405	B	450	C	495	A	540	A
	541	A	586	A	631	A	676	A
50	542	A	587	A	632	A	677	A
	543	A	588	A	633	A	678	A
	544	B	589	A	634	A	679	A
55	545	A	590	A	635	A	680	A
	546	A	591	A	636	A	681	A
	547	A	592	A	637	C	682	A
60	548	A	593	A	638	A	683	B
	549	A	594	A	639	C	684	B
	550	B	595	A	640	C	685	C
65	551	A	596	A	641	A	686	A
	552		597	B	642	A	687	A

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
5	553	A	598	A	643	A	688	B
	554	A	599	A	644	A	689	C
	555	A	600	A	645	C	690	C
10	556	A	601	A	646	B	691	C
	557	A	602	A	647	A	692	A
	558	B	603	A	648	A	693	A
15	559	A	604	A	649	A	694	A
	560	C	605	B	650	A	695	C
	561	A	606	A	651	A	696	C
20	562	A	607	A	652	B	697	C
	563	C	608	A	653	A	698	A
	564	C	609	A	654	A	699	A
25	565	A	610	B	655	A	700	A
	566	A	611	A	656	A	701	C
	567	A	612	A	657	A	702	C
30	568	A	613	C	658	A	703	C
	569	A	614	A	659	C	704	A
	570	A	615	A	660	A	705	A
35	571	A	616	A	661	A	706	A
	572	A	617	A	662	A	707	B
	573	A	618	C	663	A	708	B
40	574	A	619	A	664	A	709	B
	575	A	620	A	665	A	710	A
	576	A	621	A	666	A	711	A
45	577	A	622	A	667	C	712	C
	578	A	623	C	668	A	713	A
	579	A	624	A	669	A	714	A
50	580	A	625	A	670	A	715	A
	581	A	626	C	671	A	716	A
	582	A	627	A	672	A	717	A
55	583	A	628	A	673	A	718	A
	584	A	629	A	674	A	719	A
	585	A	630	A	675	A	720	A
60	721	A	766	B	811	C	856	A
	722	B	767	C	812	C	857	C
	723	B	768	B	813	C	858	C
65	724	A	769	A	814	C	859	C
	725	A	770	C	815	C	860	C

ES 2 539 382 T3

	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
5	726	A	771	A	816	B	861	B
	727	B	772	A	817	C	862	C
10	728	C	773	A	818	A		
	729	A	774	C	819	A		
	730	C	775	A	820	A		
15	731	A	776	C	821	C		
	732	B	777	C	822	C		
	733	B	778	C	823	A		
20	734	C	779	C	824	C		
	735	C	780	C	825	A		
	736	C	781	C	826	A		
25	737	A	782	C	827	A		
	738	A	783	B	828	A		
	739	A	784	A	829	A		
30	740	A	785	C	830	A		
	741	A	786	A	831	C		
	742	A	787	C	832	C		
35	743	A	788	A	833	B		
	744	C	789	C	834	A		
	745	C	790	C	835	A		
40	746	C	791	A	836	C		
	747	B	792	A	837	C		
	748	A	793	A	838	B		
45	749	C	794	A	839	C		
	750	C	795	A	840	C		
	751	C	796	A	841	C		
50	752	C	797	A	842	C		
	753	C	798	C	843	C		
	754	C	799	B	844	C		
55	755	C	800	C	845	C		
	756	C	801	C	846	C		
	757	C	802	B	847	C		
60	758	A	803	C	848	C		
	759	C	804	C	849	C		
	760	C	805	C	850	C		
65	761	C	806	C	851	C		
	762	C	807	C	852	C		
	763	C	808	C	853	B		

Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)	Ex nº	h5-HT6 (Ki, nM)
764	B	809	C	854	C		
765	B	810	C	855	C		

A continuación se proporcionan datos específicos para un número selecto de compuestos:

Ex. nº	Nombre Químico	h5-HT6 (Ki, nM)
1	7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	1.5
99	6-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	243.1
161	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	44.0
343	7-[(6-metilpiridin-2-il)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	6.6
527	7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolina	93.0
608	7-(fenilsulfonyl)-2-(propan-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	49.4
660	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il naftaleno-2-sulfonato	11.4
820	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-2,5-dimetilbencenosulfonamida	471.5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes y preparaciones ilustran la preparación de compuestos de la presente solicitud. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (^1H) estuvieron en todos los casos de acuerdo con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se facilitan en partes por millón a campo bajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los principales picos: por ejemplo, s, singlete; d, duplete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas (m/z) se registraron usando tanto ionización por electropulverización (ESI) como ionización química a presión atmosférica (APCI). Se han usado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes, reactivos o condiciones de reacción: CDCl_3 , deuterocloroformo; D_6 -DMSO, sulfóxido de deuterodimetilo; CD_3OD , deuterometanol; THF, tetrahydrofurano; DCM, diclorometano; TFA, ácido trifluoroacético, MeCN, AcCN o ACN, acetonitrilo; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, sulfóxido de dimetilo; MeOH, metanol; mCPBA, ácido meta-cloroperbenzoico; HCl, ácido clorhídrico; DIEA, N,N-diethylisopropilamina; DBU, (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); EtOAc, acetato de etilo; ta, TA o t.a., temperatura ambiente; v.d., vacío doméstico; desc., descomposición; SFC, cromatografía de fluidos supercríticos. Si se ha usado cromatografía en capa fina (CCF) se refiere a CCF en gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F_{254} , R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida entre la distancia recorrida por el frente de disolvente sobre una placa de CCF.

CL preparativa-EM

Diversos compuestos descritos más adelante se purificaron usando CL preparativa-EM. A menos que se describa de otro modo, los compuestos se purificaron usando un sistema Fractionlynx de WATERS equipado con una columna YMC Pack Pro C_{18} (5 μm , 120 \AA , 50 x 20 mm) y el siguiente sistema de disolventes: H_2O , AcCN y 2 % de TFA en H_2O . Los gradientes de elución específicos se basaron en los tiempos de retención obtenidos en una CL analítica-EM, sin embargo, en general todos los gradientes de elución de H_2O y MeCN se ejecutaron durante un tiempo de ejecución de 7 minutos con una velocidad de flujo de 35 ml/min. Se usó un método de automezcla para garantizar una concentración de 0,1 % de TFA durante cada ejecución.

Alternativamente, los compuestos se purificaron usando un sistema Fractionlynx de WATERS equipado con una columna XBridge Prep C_{18} OBD (5 μm , 30 x 75 mm) usando el sistema de disolventes y el método de automezcla descritos anteriormente. Los gradientes de elución específicos se basaron en los tiempos de retención obtenidos con una CL analítica-EM, sin embargo, en general todos los gradientes de elución de H_2O y MeCN se ejecutaron durante un tiempo de ejecución de 8 minutos con una velocidad de flujo de 50 ml/min.

CL analítica-EM

Se realizó CL analítica-EM en un instrumento Acquity UPLC-MS de WATERS equipado con una columna ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm, 1,7 μm), una temperatura de la columna de 45 °C y usando el siguiente sistema de disolventes: Disolvente A: 0,1 % de HCOOH en H₂O; y disolvente B: 0,1 % de HCOOH en AcCN. Todos los compuestos se ejecutaron usando el mismo gradiente de elución, es decir, 5 % al 95 % de disolvente B durante un tiempo de ejecución de 1,5 min con una velocidad de flujo de 0,6 ml/min.

Separación por SFC quiral preparativa

Se separaron mezclas de estereoisómeros usando un instrumento de SFC de Berger Minigram sobre una de las siguientes columnas: ChiralPak AS-H (10 x 250 mm), ChiralPak IA (10 x 250 mm), ChiralPak AD-H (21 x 250 mm), Phenomenex Lux-2 (21,2 x 250 mm) o ChiralPak IC (10 x 250 mm); eluyendo con tanto 0,1 % de dietilamina en MeOH / CO₂ o 0,1 % de dietilamina en EtOH / CO₂ como 0,1 % de dietilamina en isopropanol / CO₂ con una velocidad de flujo de 2,5 ml/min y una temperatura de la columna de 35 °C.

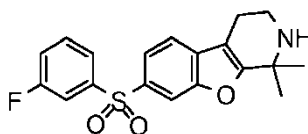
Separación por SFC quiral analítica

Se analizaron mezclas de estereoisómeros o enantiómeros individuales usando un instrumento de SFC analítica JASCO sobre una de las siguientes columnas: ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm), ChiralPak IA (4,6 x 250 mm), ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm), Phenomenex Lux-2 (4,6 x 250 mm) o ChiralPak IC (4,6 x 250 mm); eluyendo con tanto 0,1 % de dietilamina en MeOH / CO₂, o 0,1 % de dietilamina en EtOH / CO₂ como 0,1 % de dietilamina en isopropanol / CO₂, con una velocidad de flujo de 6,0 ml/min y una temperatura de la columna de 35 °C.

Debe entenderse que para los compuestos de dihidrofuranopiridina, es decir, compuestos en los que "-----" está ausente, la configuración en la unión del anillo es cis. Para ejemplos en los que una mezcla racémica se somete a separación quiral, no se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos aislados.

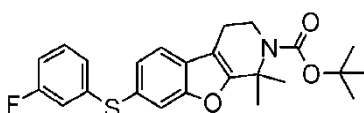
Ejemplo 1

7-[(3-Fluorofenil)sulfonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina



Etapa 1

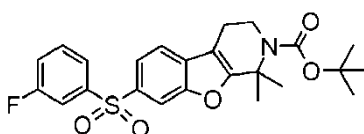
Éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A 7-yodo-1,1-dimetil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P30** (0,505 g, 1,18 mmoles) se añadió terc-butóxido de sodio (341 mg, 3,55 mmoles), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,08 mmoles), 1,2-etanodiol (132 μl, 2,38 mmoles), N,N-dimetilformamida (17 ml, 210 mmoles) y finalmente 3-fluoro-bencenotiol (101 μl, 1,19 mmoles). La mezcla de reacción se lavó con N₂ y se calentó a 120 °C bajo N₂. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío, el residuo se disolvió en 5 % de metanol-cloruro de metileno y a continuación se filtró a través de un tapón de Celite-sílice. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/hexano) proporcionando el producto como un aceite amarillo pálido. EM m/z: 428 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0,440 g, 1,03 mmoles) en cloruro de metileno (25,00 ml, 390,0 mmoles) se añadió m-CPBA al

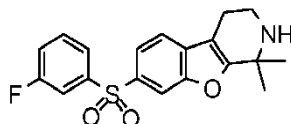
70 - 75 % (533 mg, 2,16 mmoles) en porciones con agitación. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en sílice (EtOAc/hexano) proporcionó un sólido blanco. P.f. 58-60 °C; EM m/z: 360 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$.

5

Etapa 3:

7-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-c]piridina

10



15 Se agitó éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0,200 g, 0,435 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (5,0 ml, 57,7 mmoles) a ta. Después de 4 h, la mezcla heterogénea se concentró y se trituroó con Et_2O . El precipitado blanco resultante se secó a vacío a 80 °C durante 15 h. P.f. 110-114 °C; EM m/z 360 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,7 (s, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 10,0 (s.a., 2H).

20

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe en los procedimientos de síntesis anteriores. Los enantiómeros Ejemplo 20 y Ejemplo 21 en la tabla a continuación se aislaron de la mezcla racémica correspondiente Ejemplo 12 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl, a menos que se establezca de otro modo.

25

30

35

40

45

50

55

60

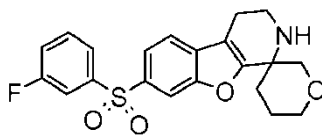
65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio	
5	1	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	320-325 dec.	360		3-fluorobencenetiol
	2	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	286-288	430		3-fluorobencenetiol
10	3	7-[(2-metoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	222-224	360	racémica	2-metoxibencenetiol
15	4	7-[(3-metoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	279-280	360	racémica	3-metoxibencenetiol
	5	7-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	283-284	360	racémica	4-metoxibencenetiol
20	6	4a-metil-7-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	255-258	345	racémica	6-metilpiridina-2-tiol
	7	4a-metil-7-[(4-metilpirimidin-2-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	199-201	346	racémica	4-metilpirimidina-2-tiol
25	8	4a-metil-7-(piridina-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	282-283	331	racémica	piridina-2-tiol
	9	4a-metil-7-(pirimidin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	232-234	332	racémica	pirimidina-2-tiol
30	10	7-[(3-etoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	271-273	374	racémica	3-etoxibencenetiol
	11	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	288-290	348	racémica	3-fluorobencenetiol
35	12	4a-metil-7-[[3-(propan-2-ilo)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	206-208	388	racémica	3-(propan-2-ilo)benccenetiol
40	13	4a-metil-6-(piridina-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	186-188	331	racémica	piridina-4-tiol
	14	4a-metil-6-[(1-oxidopiridina-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	207-210	347	racémica	piridina-4-tiol
45	15	1,1-dimetil-7-[[3-(propan-2-ilo)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	243-245	400		3-(propan-2-ilo)benccenetiol
	16	7-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335 dec.	372		3-metoxibencenetiol
50	17	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200 dec.	376		3-clorobencenetiol
	18	7-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200 dec.	394		3-cloro-4-fluorobencenetiol
55	19	1,1-dimetil-7-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	305-310	357		6-metilpiridina-2-tiol
	20	4a-metil-7-[[3-(propan-2-ilo)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	184-185	388	Enantiómero 1	3-(propan-2-ilo)benccenetiol
60	21	4a-metil-7-[[3-(propan-2-ilo)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	183-184	388	Enantiómero 2	3-(propan-2-ilo)benccenetiol
65						

Ejemplo 22

7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano]

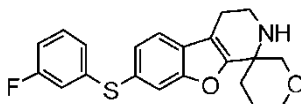
5



10 Etapa 1:

7-[(3-Fluorofenil)sulfanil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano]

15



20 Se disolvieron 7-yodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] (0,20 g, 0,56 mmoles), neocuproína (11,6 mg, 0,0558 mmoles) y yoduro de cobre (I) (53,1 mg, 0,279 mmoles) en DMF anhidra (4 ml, 50 mmoles) en un vial de centelleo de 20 ml bajo N₂. Se añadió 3-fluorobencenotiol (104 µl, 1,23 mmoles) puro seguido inmediatamente de la adición de terc-butóxido de sodio (118 mg, 1,23 mmoles). El vial de reacción se tapó con una tapa revestida de teflón y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de 15 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El sólido residual se disolvió parcialmente en disolución al 5 % de MeOH en DCM y se lavó a través de un tapón de Celite. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM-MeOH-NH₄OH proporcionando un aceite parduzco, usado directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa 2:

30

7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano]

35 A una disolución de 7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] (0,160 g, 0,433 mmoles) en metanol (5,0 ml, 120 mmoles) se añadió una disolución de Oxone[®] (0,666 g, 1,08 mmoles) en agua (5,0 ml, 280 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y a continuación se extrajo con DCM/ NaHCO₃ ac. sat. El extracto se secó, se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM-MeOH-NH₄OH) proporcionando un sólido blanquecino. El producto se convirtió en la sal de HCl usando EtOH-HCl en exceso y se secó durante la noche a 80 °C bajo alto vacío. P.f. 285-290 °C dec.; EM m/z 401 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): d 1,7 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,85 ((d, J = 12 Hz, 1H), 4,0 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).

40

45 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. El Ejemplo 50 y el Ejemplo 51, en la tabla a continuación, se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 40, y similarmente, el Ejemplo 52 y el Ejemplo 53 se aislaron de la mezcla racémica correspondiente Ejemplo 30 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl, a menos que se establezca de otro modo.

50

55

60

65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	23	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]	148-155 dec.	442	Racémica	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
10	24	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]	85-95	420	Racémica		3,5-difluorobencenotiol
15	25	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,1'-ciclobutano]	>200 dec.	372		HCl	3-fluorobencenotiol
20	26	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,1'-ciclobutano]	>200 dec.	412		HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
25	27	1-etil-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>300	374	Mezcla de diastereómeros	HCl	3-fluorobencenotiol
25	28	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,1'-ciclopentano]	>250	386	0	HCl	3-fluorobencenotiol
30	29	1-ciclopropil-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	> 250 dec.	386	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
35	30	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	89-93	388	Racémica		3-fluorobencenotiol
35	31	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	261-263 dec.	428	enantiómero 1	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
40	32	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	259-261 dec.	428	enantiómero 2	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
45	33	1-(etoximetil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	230-250 dec.	390	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
50	34	1-(difluorometil)-1-metil-7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	219-222	436	Enantiómero individual de configuración desconocida	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
50	35	1,1-bis(fluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	154-157	396			3-fluorobencenotiol
55	36	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1-(2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	284-286	402	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
60	37	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	225-228	414	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
65	38	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-tiopiran] 1',1'-dioxido	298-300 dec.	450		HCl	3-fluorobencenotiol

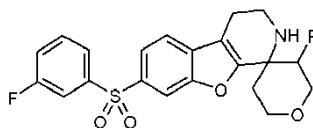
Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	39	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,1-bis(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	196-198	420		HCl	3-fluorobencenotiol
10	40	2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}-N,N-dimetilacetamida	220-223	431	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
15	41	1-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4-dihidro-1'H,2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il}etanona	256 dec.	443		HCl	3-fluorobencenotiol
20	42	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200	360		HCl	3-fluorobencenotiol
25	43	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	>200	402		HCl	3-fluorobencenotiol
30	44	7-{[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil}-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	250 dec.	442		HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenotiol
35	45	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	248-252	444	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
40	46	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	263-268	416	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
45	47	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	248-253	414	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
50	48	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-oxetano]	153-155	374			3-fluorobencenotiol
55	49	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200	390	Racémica	HCl	3-fluorobencenotiol
60	50	2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}-N,N-dimetilacetamida	230-233	431	Enantiomer 1	HCl	3-fluorobencenotiol
65	51	2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}-N,N-dimetilacetamida	230-233	431	Enantiomer 2	HCl	3-fluorobencenotiol
70	52	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	318-320 dec.	388	enantiomer 1	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]
75	53	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	315-317 dec.	388	enantiomer 2	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]

65

Ejemplos 54 y 55 (Diastereoisómeros racémicos 1 y 2)

3'-Fluoro-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano]

5



10

Etapa 1

3'-Fluoro-7-yodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano]

15 Como se describe para 7-yodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] usando 3-fluorotetrahidro-4H-pirano-4-ona y 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-etilamina 2-metildihidrofuran-3(2H)-ona. Se preparó 3-fluorotetrahidro-4H-pirano-4-ona como se describe en el documento WO03/092586. EM m/z 388 [M + H]⁺.

Etapa 2

20 Como se describe para 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] (Ejemplo 22) a partir de 3'-fluoro-7-yodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano] y 3-fluorobencenotiol. La mezcla diastereoisomérica resultante se separó usando cromatografía de líquidos de media presión (columna de 140 g de amina) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (del 15 % al 70 % de EtOAc).

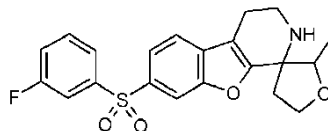
25

Ejemplo 54 (Diastereoisómero racémico 1): P.f. 295-303 °C dec.; EM m/z 420 [M + H]⁺.Ejemplo 55 (Diastereoisómero racémico 2): P.f. 251-260 °C; EM m/z 420 [M + H]⁺.**Ejemplos 56 y 57** (Diastereoisómeros racémicos 1 y 2)

30

7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano]

35

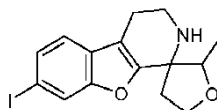


Etapa 1

40

7-Yodo-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano]

45



50 Se preparó como se describe para 7-yodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] usando 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-etilamina y 2-metildihidrofuran-3(2H)-ona. La mezcla diastereoisomérica resultante se separó usando cromatografía de líquidos de media presión (columna de 140 g de amina) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (del 15 % al 70 % de EtOAc).

Etapa 2

55 Se preparó como se describe para 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] (Ejemplo 22) a partir de 3-fluorobencenotiol y 7-yodo-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano].

Diastereoisómero racémico 1: P.f. 295-303 °C dec.; EM m/z 370 [M + H]⁺.Diastereoisómero racémico 2: P.f. 251-260 °C; EM m/z 370 [M + H]⁺.

60

Ejemplo 58 a Ejemplo 61 (diastereoisómeros quirales)

7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano]

65 Los diastereoisómeros racémicos (Ejemplos 54 y 55) se resolvieron usando separación quiral por SFC (Chiralpak AD-H (3 x 15 cm con 40 % de EtOH/CO₂ a 100 bar). Los cuatro diastereómeros quirales se disolvieron en 2 ml de

éter dietílico que contenía 0,25 ml de HCl etanólico 2,5 M. La trituración con éter proporcionó cada uno de los 4 diastereoisómeros enantioméricamente puros como sus sales de HCl.

Ejemplo 58 (del diastereoisómero racémico 1): P.f. 262-265 °C dec.; EM m/z 402 [M + H]⁺.

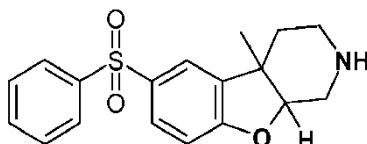
Ejemplo 59 (del diastereoisómero racémico 2): P.f. 262-265 °C; EM m/z 402 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 60 (del diastereoisómero racémico 1): P.f. 298-301 °C dec.; EM m/z 402 [M + H]⁺.

Ejemplo 61 (del diastereoisómero racémico 2): P.f. 298-301 °C; EM m/z 402 [M + H]⁺.

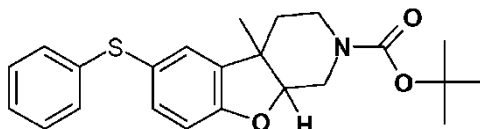
Ejemplo 62

10 Clorhidrato de 4a-metil-6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina



Etapa 1

20 Éster terc-butílico del ácido 4a-metil-6-(fenilsulfanil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico



30 A un tubo cerrado se añadió 6-yodo-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P24** (0,491 g, 1,18 mmoles), terc-butóxido de sodio (341 mg, 3,55 mmoles), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,08 mmoles), 1,2-etanodiol (132 µl, 2,38 mmoles), N,N-dimetilformamida (17 ml, 210 mmoles) y bencenotiol (123 µl, 1,19 mmoles). La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se concentró y se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM y se purificó sobre una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con hexanos a 2:1 de hexanos: acetato de etilo dando el producto que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 2

40 Clorhidrato de 4a-metil-6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

45 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4a-metil-6-(fenilsulfanil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0,327 g, 0,82 mmoles) en metanol (10 ml, 0,2 moles) se añadió agua (0,5 ml, 0,03 moles) y Oxone[®] (2,0 g, 0,0032 moles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con hexanos a 2:1 de hexanos: acetato de etilo y a continuación se agitó en HCl 4 M en dioxano (5 ml, 0,04 moles) durante 30 min. El producto se precipitó mediante adición de DCM y éter. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío doméstico proporcionando el compuesto del título. P.f. 236-238 °C dec.; EM m/z 330 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,45 (s, 3 H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,35-3,56 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,58-7,70 (m, 3H), 7,81 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 3H), 8,91 (sa, 1H), 9,91 (sa, 1H).

55 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. El Ejemplo 103 y el Ejemplo 104 se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 100, y el Ejemplo 105 y el Ejemplo 106 se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 101 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general. Todos los compuestos se aislaron como la sal de HCl, a menos que se especifique de otro modo.

60

65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio	
5	62	4a-metil-6-(fenilsulfonil)- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	236-238	330	racémica	bencenotiol
	63	7-({3-[(6-metilpirazin-2- il)oxi]fenil}sulfonil)-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	128-130	424	racémica	3-[(6-metilpirazin-2- il)oxi]bencenotiol
10	64	7-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	222-223	384	racémica	2,6-diclorobencenotiol
	65	7-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	195-196	373	racémica	1,3-benzotiazola-2-tiol
15	66	7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	188-189	364	racémica	3-cloro-2- metilbencenotiol
	67	7-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	195-196	374	racémica	2,1,3-benzotiadiazola-4- tiol
20	68	7-[(1-metil-1H-indol-4-il)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	164-165	369	racémica	1-metil-1H-indola-7-tiol
	69	7-(1H-benzimidazol-2-ilsulfonil)- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	188-189	356	racémica	1H-benzimidazola-2-tiol
25	70	7-[(5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4- il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	200-201	388	racémica	5-metil-2,1,3- benzotiadiazol-4-tiol
30	71	7-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2- il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	222-223	403	racémica	5-metoxi-1,3- benzotiazol-2-tiol
	72	7-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil)- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	189-190	358	racémica	2,1,3-benzoxadiazol-4- tiol
35	73	N-[3-(1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]pyridin- 7-ilsulfonil)fenil]acetamida	228-229	373	racémica	N-(3- sulfanilfenil)acetamida
40	74	7-[(3-(benciloxi)fenil)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	238-240	422	racémica	3-(benciloxi)bencenotiol
	75	7-[(3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>300	384	racémica	3-(1H-tetrazol-1- il)bencenotiol
45	76	7-[(3-(benciloxi)-5- metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	202-203	452	racémica	3-(benciloxi)-5- metoxibencenotiol
	77	7-[(3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	233-234	404	racémica	3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)bencetiol
50	78	7-[(3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	189-193	404	enantiómero 1	3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)bencetiol
	79	7-[(3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	188-190	404	enantiómero 2	3-metoxi-5-(propan-2- iloxi)bencetiol
55	80	7-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]- 1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3- c]piridina	258-259	378		5-cloro-2-metoxibencetiol
	81	7-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]- 1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3- c]piridina	245-246	366		3-cloro-2-fluorobencetiol
60	82	7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]- 1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3- c]piridina	258-259	362		3-cloro-2-metilbencetiol
65						

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
5 83	7-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	242-243	372		2,1,3-benzotiadiazol-4-tiol
10 84	7-[(1-metil-1H-indol-7-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	224-225	367		1-metil-1H-indol-7-tiol
15 85	7-[[3-metoxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	246-247	430		3-metoxi-5-(propan-2-iloxi)bencetiol
15 86	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	291-293	360		3-fluorobencetiol
20 87	4,4-dimetil-7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	251-252	400		3-(propan-2-iloxi)bencetiol
20 88	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	216-217	414	racémica	2,3-diclorobencetiol
25 89	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	197-204	364	racémica	3-fluorobencetiol
25 90	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	168-171	348	racémica	3-fluorobencetiol
30 91	4a-metil-6-(pyridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	255-257	331	racémica	piridina-2-tiol
30 92	6-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	163-165	348	racémica	4-fluorobencetiol
35 93	6-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	215-216	366	racémica	2,4-difluorobencetiol
40 94	6-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	196-198	366	racémica	3,5-difluorobencetiol
40 95	6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	185-187	378	racémica	3-fluoro-4-metoxibencetiol
45 96	N-(4-[[4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]pyridin-6-il]sulfonil]fenil)acetamida	212-214	387	racémica	N-(4-sulfanilfenil)acetamida
45 97	(2-[[4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]pyridin-6-il]sulfonil]fenil)metanol	204-206	360	racémica	(2-sulfanilfenil)metanol
50 98	4a-metil-6-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	162-164	388	racémica	3-(propan-2-iloxi)bencetiol
50 99	6-[(2-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	260-262	348	racémica	2-fluorobencetiol
55 100	6-[(3-clorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	160-162	364	racémica	2-clorobencetiol
60 101	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	210-212	398	racémica	2,3-diclorobencetiol
60 102	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>300	346	racémica	3-fluorobencetiol

65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
5 103	6-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	218-220	364	enantiómero 1	2-clorobencetiol
104	6-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	216-218	364	enantiómero 2	2-clorobencetiol
10 105	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	242-244	398	enantiómero 1	2,3-diclorobencetiol
15 106	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	244-246	398	enantiómero 2	2,3-diclorobencetiol

Ejemplo 107

20 Clorhidrato de 7-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina



Etapa 1

30 Éster terc-butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se añadieron secuencialmente 560 µl de una disolución madre 0,625 M de éster terc-butílico del ácido 7-yodo-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico **P08** (120 mg, 0,300 mmoles) en DMF, 300 µl de una disolución madre 0,10 M de neocuproína (6,2 mg, 0,030 mmoles) en DMF y 580 µl de una disolución madre 0,310 M de yoduro de cobre (I) (34 mg, 0,180 mmoles) en DMF en un vial de reacción. Se añadió 3,5-difluorobencenotiol (96,5 µl, 0,660 mmoles, 2,2 eq) puro, seguido de 630 µl de una disolución madre 1,0 M de terc-butóxido de sodio (60,5 mg, 0,630 mmoles) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DCE : MeOH 95 : 5 (2,0 ml), se pasó a través de una columna de gel de sílice (1 g) y se eluyó con DCE : MeOH 95 : 5 (3 x 2,0 ml). El eluyente se concentró dando éster terc-butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2

50 Clorhidrato de 7-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0,30 mmoles, 1,0 eq) en DCE (1 ml). Se añadió lentamente una disolución 1,0 M de m-CPBA (70 % de ACROS) en DCE (4,0 eq). La disolución de reacción se agitó durante 10 min y se diluyó con DCE (2,0 ml), seguido de la adición de NaOH acuoso 1 N (2 ml). La mezcla se agitó, se centrifugó y se eliminó la fase acuosa. A continuación, la disolución orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 N (2 ml) dos veces y H₂O (2 ml) una vez. La fase orgánica se transfirió entonces a un nuevo tubo de vidrio y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA : DCM (2,0 ml). La disolución se agitó durante 30 min y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. El producto se redisolvió en una pequeña cantidad de DCM y se trató con HCl 1,0 N en éter dietílico proporcionando clorhidrato de 7-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina. EM m/z 350 [M + H]⁺.

65 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio
5	107	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	HCl	3,5-difluorobencenetiol
	108	(1S)-7-(fenilsulfonil)-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	370	enantiómero 1	bencenetiol
10	109	(1S)-7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	406	enantiómero 1	2,5-difluorobencenetiol
	110	(1R)-7-(fenilsulfonil)-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	370	enantiómero 2	bencenetiol
15	111	(1R)-7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	406	enantiómero 1	2,5-difluorobencenetiol
20	112	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	3-clorobencenetiol
	113	7-[(2-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	2-clorobencenetiol
25	114	7-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	naftalen-1-tiol
	115	7-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	racémica	3,4-dimetoxibencenetiol
30	116	7-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	408	racémica	4-fenoxibencenetiol
	117	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	racémica	3-fluorobencenetiol
35	118	7-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	3-metoxibencenetiol
	119	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	racémica	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-tiol
40	120	7-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	3,4-diclorobencenetiol
	121	7-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	330	racémica	4-metilbencenetiol
45	122	7-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	naftalen-2-tiol
	123	7-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	2,3-diclorobencenetiol
50	124	7-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	361	racémica	4-nitrobencenetiol
	125	7-[(4-(propan-2-il)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	racémica	4-(propan-2-il)bencenetiol
55	126	7-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	3-(trifluorometil)bencenetiol
	127	7-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	racémica	3-cloro-4-fluorobencenetiol
60	128	7-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	racémica	3,4-difluorobencenetiol
65	129	7-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	racémica	3-fluoro-4-metoxibencenetiol

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	130	7-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348	racémica	HCl	5-fluoro-2-metilbencenetiol
10	131	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	racémica	HCl	3,5-difluorobencenetiol
	132	7-[(5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	racémica	HCl	5-fluoro-2-metoxibencenetiol
15	133	7-[(3-bromofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	394	racémica	HCl	3-bromobencenetiol
	134	7-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	racémica	HCl	4-fluorobencenetiol
20	135	7-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	racémica	HCl	2,5-diclorobencenetiol
	136	7-[(3-(propan-2-iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	racémica	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenetiol
25	137	7-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348	racémica	HCl	4-fluoro-3-metilbencenetiol
	138	metil 3-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]benzoate	374	racémica	HCl	metil 3-sulfanilbenzoato
30	139	4-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]benzoniitrilo	341	racémica	HCl	4-sulfanilbenzoniitrilo
35	140	N-{4-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenil}acetamida	373	racémica	HCl	N-(4-sulfanilfenil)acetamida
	141	7-[(3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	330	racémica	HCl	3-metilbencenetiol
40	142	7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	336	racémica	HCl	2,5-difluorobencenetiol
	143	7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	racémica	HCl	2,5-difluorobencenetiol
45	144	7-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372	racémica	HCl	2,3,5,6-tetrafluorobencenetiol
	145	7-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	racémica	HCl	bifenil-4-tiol
50	146	7-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	racémica	HCl	2-fluorobencenetiol
	147	7-[(3-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	racémica	HCl	3-cloro-5-fluorobencenetiol
55	148	7-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	418	racémica	HCl	4-cloro-3-(trifluorometil)bencenetiol
60	149	7-[(3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	racémica	HCl	3-(trifluorometoxi)benzenetiol
	150	7-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388	racémica	HCl	2,3,5,6-tetrafluorobencenetiol
65						

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	151	7-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	HCl	4-(trifluorometil)benzenetiol
	152	7-(bifenil-2-ilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	racémica	HCl	bifenil-2-tiol
10	153	7-(bifenil-2-ilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	racémica	HCl	bifenil-2-tiol
	154	7-(ciclohexilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	322	racémica	HCl	ciclohexanetiol
15	155	7-{{3,5-diclorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	HCl	3,5-diclorobenzenetiol
	156	7-{{2,3-diclorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	enantiómero 1	HCl	2,3-diclorobenzenetiol
20	157	7-{{3-cloro-5-fluorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	enantiómero 1	HCl	3-cloro-5-fluorobenzenetiol
	158	7-{{3,5-difluorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	enantiómero 1	HCl	3,5-difluorobenzenetiol
25	159	7-{{3-(propan-2-iloxi)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	enantiómero 1	HCl	3-(propan-2-iloxi)benzenetiol
30	160	7-{{3-(trifluorometoxi)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	enantiómero 1	HCl	3-(trifluorometoxi)benzenetio l
	161	7-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	enantiómero 1	HCl	3-(trifluorometil)benzenetiol
35	162	7-{{2,3-diclorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	enantiómero 2	HCl	2,3-diclorobenzenetiol
	163	7-{{3-cloro-5-fluorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	enantiómero 2	HCl	3-cloro-5-fluorobenzenetiol
40	164	7-{{3,5-difluorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	enantiómero 2	HCl	3,5-difluorobenzenetiol
	165	7-{{3-(propan-2-iloxi)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	enantiómero 2	HCl	3-(propan-2-iloxi)benzenetiol
45	166	7-{{3-(trifluorometoxi)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	enantiómero 2	HCl	3-(trifluorometoxi)benzenetio l
50	167	7-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	enantiómero 2	HCl	3-(trifluorometil)benzenetiol
	168	6-{{3-fluorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	racémica	HCl	3-fluorobenzenetiol
55	169	6-{{2-clorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	HCl	2-clorobenzenetiol
	170	6-(naftalen-1-ilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	HCl	naftalen-1-tiol
60	171	6-{{3,4-dimetoxifenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	racémica	HCl	3,4-dimetoxibenzenetiol
	172	6-{{3,4-diclorofenil}sulfonyl}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	HCl	3,4-diclorobenzenetiol
65						

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	173	6-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	408	racémica	HCl	4-fenoxibencenetiol
10	174	6-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	330	racémica	HCl	4-metilbencenetiol
15	175	6-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	HCl	naftalen-2-tiol
15	176	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	HCl	2,3-diclorobencenetiol
20	177	6-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	361	racémica	HCl	4-nitrobencenetiol
20	178	6-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	TFA	3-metoxibencenetiol
25	179	6-[[4-(propan-2-il)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	racémica	TFA	4-(propan-2-il)bencenetiol
25	180	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	racémica	TFA	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-tiol
30	181	6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	racémica	TFA	bencenetiol
30	182	8-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	TFA	3-metoxibencenetiol
35	183	8-[(2-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	2-clorobencenetiol
35	184	8-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	TFA	naftalen-1-tiol
40	185	8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	racémica	TFA	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-tiol
40	186	8-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	TFA	3,4-diclorobencenetiol
45	187	8-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	TFA	4-metoxibencenetiol
45	188	8-[(4-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	4-clorobencenetiol
50	189	8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	TFA	naftalen-2-tiol
50	190	8-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	361	racémica	TFA	4-nitrobencenetiol
50	191	8-(bifenil-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	racémica	TFA	bifenil-2-tiol
55	192	7-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382		HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
55	193	7-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366		HCl	3-cloro-4-fluorobencenetiol
60	194	7-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	362		HCl	3-fluoro-4-metoxibencenetiol
65	195	7-[[4-(propan-2-il)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	356		HCl	4-(propan-2-il)bencenetiol

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	196	7-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381		HCl	2,3-diclorobencenetiol
	197	7-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381		HCl	3,4-diclorobencenetiol
10	198	7-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	344		HCl	4-metoxibencenetiol
	199	7-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	344		HCl	3-metoxibencenetiol
15	200	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372		HCl	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-tiol
20	201	7-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406		HCl	4-fenoxibencenetiol
	202	7-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364		HCl	naftalen-1-tiol
25	203	7-[(4-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348		HCl	4-clorobencenetiol
	204	7-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	328		HCl	4-metilbencenetiol
30	205	7-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	359		HCl	4-nitrobencenetiol
	206	7-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346		HCl	5-fluoro-2-metilbencenetiol
35	207	7-[(3-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366		HCl	3-cloro-5-fluorobencenetiol
	208	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350		HCl	3,5-difluorobencenetiol
40	209	7-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	racémica	HCl	4-cloro-3-(trifluorometil)bencenetiol
45	210	7-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	416		HCl	4-cloro-3-(trifluorometil)bencenetiol
	211	7-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381		HCl	3,5-diclorobencenetiol
	212	7-[(3-bromofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	391		HCl	3-bromobencenetiol
50	213	7-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332		HCl	4-fluorobencenetiol
	214	7-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	HCl	2,5-diclorobencenetiol
55	215	7-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381		HCl	2,5-diclorobencenetiol
	216	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	356	racémica	HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenetiol
60	217	7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372		HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenetiol
	218	7-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346		HCl	4-fluoro-3-metilbencenetiol

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	219	metil 3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzoato	372		HCl	metil 3-sulfanilbenzoate
	220	4-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzonitrilo	339		HCl	4-sulfanilbenzonitrilo
10	221	7-[(3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	328		HCl	3-metilbencenetiol
	222	7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	racémica	HCl	2,5-difluorobencenetiol
15	223	7-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350		HCl	2,5-difluorobencenetiol
	224	7-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370	racémica	HCl	2,3,5,6-tetrafluorobencenetiol
20	225	7-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	386		HCl	2,3,5,6-tetrafluorobencenetiol
	226	7-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382	racémica	HCl	4-(trifluorometoxi)benzenetiol
25	227	7-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	398		HCl	4-(trifluorometoxi)benzenetiol
30	228	7-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	390		HCl	bifenil-4-tiol
	229	7-[(2-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332	racémica	HCl	2-clorobencenetiol
35	230	7-[(2-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348		HCl	2-clorobencenetiol
	231	7-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332		HCl	2-fluorobencenetiol
40	232	7-(bifenil-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	390		HCl	bifenil-2-tiol
	233	7-(ciclohexilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	320		HCl	ciclohexanetiol
45	234	7-(propan-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	280		HCl	propan-2-tiol
	235	1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	328		HCl	bencenetiol
50	236	7-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	racémica	HCl	3-fluoro-4-metoxibencenetiol
	237	1-metil-7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	racémica	HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
55	238	7-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	racémica	HCl	3,4-difluorobencenetiol
	239	6-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382		HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
60	240	6-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350		HCl	3,4-difluorobencenetiol
65	241	6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	362		HCl	3-fluoro-4-metoxibencenetiol

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio
5	242	6-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	HCl	3,4-dimetoxibencenetiol
	243	6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348	HCl	3-clorobencenetiol
10	244	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332	HCl	3-fluorobencenetiol
	245	6-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	344	HCl	4-metoxibencenetiol
15	246	6-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	344	HCl	3-metoxibencenetiol
	247	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372	HCl	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-tiol
20	248	6-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406	HCl	4-fenoxibencenetiol
	249	6-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	HCl	naftalen-1-tiol
25	250	6-[(4-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348	HCl	4-clorobencenetiol
	251	6-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	HCl	naftalen-2-tiol
30	252	6-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	328	HCl	4-metilbencenetiol
	253	6-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	359	HCl	4-nitrobencenetiol
35	254	6-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	HCl	5-fluoro-2-metilbencenetiol
	255	6-[(3-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	HCl	3-cloro-5-fluorobencenetiol
40	256	6-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	HCl	3,5-difluorobencenetiol
	257	6-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	416	HCl	4-cloro-3-(trifluorometil)bencenetiol
45	258	6-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	HCl	3-cloro-4-fluorobencenetiol
	259	6-[(4-(propan-2-il)fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	356	HCl	4-(propan-2-il)bencenetiol
50	260	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381	HCl	2,3-diclorobencenetiol
	261	6-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381	HCl	3,4-diclorobencenetiol
55	262	6-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381	HCl	3,5-diclorobencenetiol
	263	6-[(3-bromofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	391	HCl	3-bromobencenetiol
60	264	6-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332	HCl	4-fluorobencenetiol
	265	6-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332	HCl	4-fluorobencenetiol
65	266	6-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	381	HCl	2,5-diclorobencenetiol

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio	
5	267	6-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372		HCl	3-(propan-2-iloxi)bencenetiol
	268	6-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346		HCl	4-fluoro-3-metilbencenetiol
10	269	metil 3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilsulfonil)benzoate	372		HCl	metil 3-sulfanilbenzoate
	270	6-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	398		HCl	3-(trifluorometoxi)benzenetiol
15	271	4-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilsulfonil)benzonitrilo	339		HCl	4-sulfanilbenzonitrilo
	272	N-[4-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilsulfonil)fenil]acetamida	371		HCl	N-(4-sulfanilfenil)acetamida
	273	6-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350		HCl	2,5-difluorobencenetiol
25	274	6-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	386		HCl	2,3,5,6-tetrafluorobencenetiol
	275	6-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	398		HCl	4-(trifluorometoxi)benzenetiol
30	276	6-[(2-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348		HCl	2-clorobencenetiol
	277	6-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332		HCl	2-fluorobencenetiol
35	278	6-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382		HCl	4-(trifluorometil)bencenetiol
	279	6-(bifenil-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	racémica	HCl	bifenil-2-tiol
40	280	6-(ciclohexilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	320		HCl	ciclohexanetiol
	281	6-(propan-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	280		HCl	propan-2-tiol
45	282	1-metil-6-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	racémica	HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
	283	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	HCl	3-fluorobencenetiol
50	284	6-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	racémica	HCl	3,4-difluorobencenetiol
	285	6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	racémica	HCl	3-fluoro-4-metoxibencenetiol
55	286	4,4-dimetil-7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	342		HCl	bencenetiol
	287	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378		HCl	3,5-difluorobencenetiol
60	288	7-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	390		HCl	3-fluoro-4-metoxibencenetiol
65						

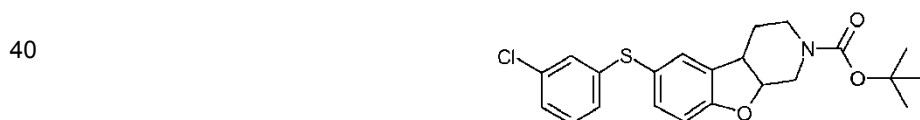
Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereroquímica	Sal	Material de inicio
5 289	1,1-dimetil-7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	410		HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
10 290	7-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378		HCl	3,4-difluorobencenetiol
15 291	1,1-dimetil-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	426		HCl	3-(trifluorometoxi)benzenetiol
15 292	1,1-dimetil-7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	342		TFA	bencenetiol
20 293	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378		TFA	3,5-difluorobencenetiol
20 294	6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	3-clorobencenetiol

Ejemplo 294

Sal del ácido trifluoroacético de 6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

**Etapa 1**

Éster terc-butílico del ácido 6-(3-clorofenilsulfanil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



45 Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se disolvió éster terc-butílico del ácido 6-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (80,25 mg, 0,200 mmoles) en DMF anhidra (2,50 ml) en un vial de una dracma. Se añadieron secuencialmente el terc-butóxido de sodio (58 mg, 0,60 mmoles), neocuproína (4,2 mg, 0,020 mmoles) y yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,060 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadió 3-clorobencenetiol (63,6 mg, 0,440 mmoles) puro al final. La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió parcialmente en una mezcla de disolventes del 2 % de MeOH en DCM (2,0 ml) con sonicación. Se añadió gel de sílice (~55 mg) en una placa de filtración. La suspensión de producto se lavó a través del gel de sílice seco usando 2 % de MeOH en DCM. A continuación, el eluyente se concentró dando el éster terc-butílico del ácido 6-(3-clorofenilsulfanil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 418 [M+H]⁺

Etapa 2

60 Éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se disolvió éster terc-butílico del ácido 6-(3-clorofenilsulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (83,6 mg, 0,20 mmoles, 1,0 eq) en DCM (1 ml). A ésta se añadió 70 % de ácido m-cloroperbenzoico (120 mg, 0,50 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró. El producto en bruto, éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico, se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 472 [M + Na]⁺

Etapa 3

10 Sal del ácido trifluoroacético de 6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0,20 mmoles, 1,0 eq) en 20 % de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. a continuación, se concentró la disolución de reacción y el producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM proporcionando 6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 350 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. El Ejemplo 360 y el Ejemplo 361 se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 100, y el Ejemplo 362 y el Ejemplo 363 se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 101 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 294	6-[(3-clorofenil)sulfonil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	3-clorobencenetiol
295	4,4-dimetil-7-(fenilsulfonil)-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	398	racémica	HCl	bencenetiol
10 296	7-(fenilsulfonil)-2',3,3',4,5',6'- hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,4'-piran]	384		HCl	bencenetiol
15 297	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	436	racémica	HCl	3- (trifluorometil)bencenet iol
298	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	452		HCl	3- (trifluorometil)bencenet iol
20 299	7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]- 2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	452	racémica	HCl	3- (trifluorometoxi)bencen etiol
300	7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]- 2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	468		HCl	3- (trifluorometoxi)bencen etiol
25 301	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]- 2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	420		HCl	3,5-difluorobencenetiol
302	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	406	enantiómero 1	HCl	3,5-difluorobencenetiol
30 303	(7-[(3-clorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	404	enantiómero 1	HCl	3-clorobencenetiol
35 304	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	438	enantiómero 1	HCl	3- (trifluorometil)bencenet iol
305	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	406	enantiómero 2	HCl	3,5-difluorobencenetiol
40 306	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	404	enantiómero 2	HCl	3-clorobencenetiol
307	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	438	enantiómero 2	HCl	3- (trifluorometil)bencenet iol
45 308	6-[[3-fluorofenil]sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	388	racemato		3-fluorobencenetiol
309	6-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1- benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	438	racemato		3- (trifluorometil)bencenet iol
50 310	6-[[3,5-difluorofenil]sulfonil]-3,4,4',5'- tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3- c]piridina-1,3'-furan]	406	racemato		3,5-difluorobencenetiol
55 311	7-(fenilsulfonil)-2,3,4,5',6',9- hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin- 1,3'-piran]	384	enantiómero 1	HCl	bencenetiol
312	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]- 2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H- spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	419	enantiómero 1	HCl	3,5-difluorobencenetiol
60 313	7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]- 2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H- spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	468	enantiómero 1	HCl	3- (trifluorometoxi)bencen etiol
314	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]- 2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H- spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	452	enantiómero 1	HCl	3- (trifluorometil)bencenet iol
65					

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	315	7-(fenilsulfonil)-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	384	enantiómero 2	HCl	bencenetiol
10	316	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	418	enantiómero 2	HCl	3-clorobencenetiol
	317	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	402	enantiómero 2	HCl	3-difluorobencenetiol
15	318	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	420	enantiómero 2	HCl	3,5-difluorobencenetiol
	319	7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	468	enantiómero 2	HCl	3-(trifluorometoxi)bencenetiol
20	320	7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolin-1,3'-piran]	452	enantiómero 2	HCl	3-(trifluorometil)bencenetiol
25	321	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	racémica	TFA	bencenetiol
	322	7-[(4-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	4-clorobencenetiol
30	323	7-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	TFA	4-metoxibencenetiol
	324	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	racémica	HCl	bencenetiol
35	325	7-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	HCl	4-metoxibencenetiol
	326	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	racémica	HCl	bencenetiol
40	327	7-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315	racémica	HCl	6-metilpiridina-2-tiol
	328	7-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	331	racémica	HCl	6-metilpiridina-2-tiol
45	329	7-[(1-oxidopiridina-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	333	racémica	HCl	piridina-4-tiol
50	330	7-(piridina-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	317	racémica	HCl	piridina-4-tiol
	331	7-(piridina-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	317	racémica	HCl	piridina-2-tiol
55	332	7-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	367	racémica	HCl	quinolin-8-tiol
	333	7-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	367	racémica	HCl	quinolin-8-tiol
60	334	6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	Racémica	HCl	bencenetiol
65	335	6-[(4-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350	racémica	TFA	4-clorobencenetiol

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	336	6-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	346	racémica	TFA	4-metoxibencenetiol
	337	6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	Racémica	HCl	bencenetiol
10	338	8-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	racémica	TFA	2,3-diclorobencenetiol
	339	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	314		TFA	bencenetiol
15	340	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348		HCl	3-clorobencenetiol
	341	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	332		HCl	3-fluorobencenetiol
20	342	3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)anilina	329		HCl	3-aminobencenetiol
	343	7-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	329		HCl	6-metilpiridina-2-tiol
25	344	7-(piridina-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315		HCl	piridina-4-tiol
	345	7-(piridina-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315		HCl	piridina-2-tiol
30	346	7-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	365		HCl	quinolin-8-tiol
35	347	N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)anilina	357		HCl	3-(dimetilamino)bencenetiol
	348	6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	314		HCl	bencenetiol
40	349	3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-ilsulfonil)anilina	329		HCl	3-aminobencenetiol
	350	6-[(6-metilpiridina-2-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	329		HCl	6-metilpiridina-2-tiol
45	351	6-[(1-oxidopiridina-4-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	331		HCl	piridina-4-tiol
50	352	6-(piridina-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315		HCl	piridina-4-tiol
	353	6-(piridina-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315		HCl	piridina-2-tiol
55	354	6-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	365		HCl	quinolin-8-tiol
	355	N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-ilsulfonil)anilina	357		HCl	3-(dimetilamino)bencenetiol
60	356	7-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	348	racémica	HCl	4-fluorobencenetiol

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 357	4a-metil-7-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	398	racémica	HCl	3-(trifluorometil)bencenetio l
10 358	4a-metil-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	414	racémica	HCl	3-(trifluorometoxi)bencenetiol
15 359	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	366	racémica	HCl	3,5-difluorobencenetiol
20 360	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	Enantiómero 1	HCl	3-fluorobencenetiol
20 361	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	Enantiómero 2	HCl	3-fluorobencenetiol
25 362	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	Enantiómero 1	HCl	bencenetiol
25 363	7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	316	Enantiómero 2	HCl	bencenetiol

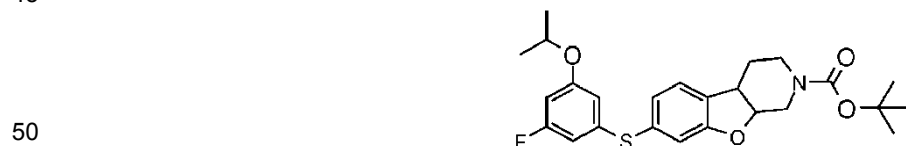
Ejemplo 364

30 Clorhidrato de 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina (Enantiómero 1)



40 Etapa 1

45 Éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-fenilsulfanil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



55 Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se introdujeron 600 μ l (0,30 mmoles) de una disolución madre 0,5 M de éster terc-butílico del ácido 7-triisopropilsilanilsulfanil-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (enantiómero 1) en DMF en un vial de una dracma que contenía neocuproína (6,25 mg, 0,03 mmoles) y yoduro de cobre (I) (20,0 mg, 0,10 mmoles). Se añadieron secuencialmente DMF (900 μ l), 3-fluoro-5-isopropoxi-yodobenceno (0,45 mmoles, 1,5 eq) y fluoruro de cesio (50,1 mg, 0,33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h y a continuación se concentró. El sólido residual se suspendió en DCE : MeOH 95 : 5 (2,0 ml), se pasó a través de una columna de gel de sílice (1 g), se eluyó con DCE : MeOH 95 : 5 (3 x 2,0 ml). El eluyente combinado se concentró proporcionando éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-fenilsulfanil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 460 [M + H]⁺.

65 Etapa 2

Clorhidrato de 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina

5 Se suspendió éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-fenilsulfanil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico en DCE (1,0 ml). Se añadió lentamente una disolución 0,5 M de m-CPBA (70 % de ACROS) en DCE (4,0 eq). La disolución de reacción se agitó durante 10 minutos y se diluyó con DCE (2,0 ml). Se añadió NaOH acuoso 1 N (2 ml), la mezcla se agitó, se centrifugó y se eliminó la fase acuosa. A
10 continuación, la disolución orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 N (2 ml) dos veces y H₂O (2 ml) una vez. La fase orgánica se transfirió a un nuevo tubo de vidrio y el disolvente se evaporó. El aceite resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA : DCM. (2,0 ml). Esta disolución se agitó durante 30 min y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. El producto se redisolvió en una pequeña cantidad de DCM y se trató con HCl 1,0 N en éter dietílico proporcionando clorhidrato de 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina. EM m/z 392 [M + H]⁺.

15 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	364	7-[[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	enantiómero 1	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
10	365	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378		TFA	1,2-difluoro-3-iodobenceno
15	366	4-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il)sulfonil]piridin-2(1H)-ona	359		TFA	4-iodopiridin-2(1 H)-ona
15	367	7-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	421		TFA	3-bromo-5-iodopiridina
20	368	1,1-dimetil-7-[[2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	428		TFA	4-(3-iodopiridin-2-il)morfolina
20	369	7-[(5-metoxi-1-oxidopiridin-3-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	389		TFA	3-iodo-5-metoxipiridina
25	370	7-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	373		TFA	3-iodo-5-metoxipiridina
25	371	5-cloro-3-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il)sulfonil]piridin-2-amina 1-oxido	408		TFA	5-cloro-3-iodopiridin-2-amina
30	372	5-cloro-3-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il)sulfonil]piridin-2-amina	392		TFA	5-cloro-3-iodopiridin-2-amina
30	373	5-cloro-3-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il)sulfonil]piridin-2-ol	393		TFA	5-cloro-3-iodopiridin-2-ol
35	374	1,1-dimetil-7-[[2-(metil-1-oxidopiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	373		TFA	3-iodo-2-metilpiridina
35	375	1,1-dimetil-7-[[2-(metilpiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	357		TFA	3-iodo-2-metilpiridina
40	376	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	377		TFA	3-cloro-5-iodopiridina
45	377	5-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona	427		TFA	5-iodo-3-(trifluorometil)piridin-2(1 H)-ona
45	378	1,1-dimetil-7-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	411		HCl	3-iodo-2-(trifluorometil)piridina
50	379	1,1-dimetil-7-[[4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	357		TFA	3-iodo-4-metilpiridina
50	380	1,1-dimetil-7-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]sulfonil]-12,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	412		TFA	5-iodo-2-(pirrolidin-1-il)piridina
55	381	7-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	361		HCl	3-fluoro-5-iodopiridina
60	382	7-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335	racémica	HCl	2-fluoro-3-iodopiridina
60	383	7-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	319	racémica	HCl	2-fluoro-3-iodopiridina

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	384	7-[(2,3-difluorofenil)sulfinil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	336	racémica	HCl	1,2-difluoro-3-iodobenceno
	385	7-[(2,3,5-trifluorofenil)sulfinil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	354	racémica	HCl	1,2,5-trifluoro-3- iodobenceno
10	386	7-[(2,3,5-trifluorofenil)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370	racémica	HCl	1,2,5-trifluoro-3- iodobenceno
15	387	metil 3-cloro-5-[1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin- 7-ilsulfonyl]benzoate	408	racémica	HCl	metil 3-cloro-5- iodobenzoate
	388	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	racémica	HCl	2,3-difluorobencenotiol
20	389	7-[(2-cloropiridin-3-il)sulfinil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335	diastereois gomerés	HCl	2-cloro-3-iodopiridina
	390	7-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	351	racémica	HCl	2-cloro-3-iodopiridina
25	391	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfinil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335	diastereois gomerés	HCl	3-cloro-5-iodopiridina
	392	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	351	racémica	HCl	3-cloro-5-iodopiridina
30	393	7-(piridin-3-ilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	317	racémica	HCl	3-iodopiridina
35	394	7-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3- il]sulfonyl]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	415	diastereois gomerés	HCl	3-iodo-2-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridina
	395	7-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3- il]sulfonyl]-1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	415	racémica	HCl	3-iodo-2-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridina
40	396	7-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfinil]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	319	racémica	HCl	3-fluoro-5-iodopiridina
	397	7-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335	racémica	HCl	3-fluoro-5-iodopiridina
45	398	7-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	335	racémica	HCl	2-fluoro-3-iodopiridina
50	399	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	Enantiómero 1	HCl	1,2-difluoro-3-iodobenceno
	400	7-[(2,3,5-trifluorofenil)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370	Enantiómero 1	HCl	1,2,5-trifluoro-3- iodobenceno
55	401	7-[(3-etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378	Enantiómero 1	HCl	1-etoxi-3-fluoro-5- iodobenceno
	402	7-[[3-fluoro-5-(2- metilpropoxi)fenil]sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406	Enantiómero 1	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(2- metilpropoxi)benceno
60	403	7-[[3-fluoro-5-(2,2,2- trifluoroetoxi)fenil]sulfonyl]- 1,2,3,4,4a,9a- hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	432	Enantiómero 1	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(2,2,2- trifluoroetoxi)benceno

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	404	7-[(2-fluoro-3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	Enantiómero 1	HCl	2-fluoro-1-iodo-3-metoxibenceno
10	405	7-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	Enantiómero 1	HCl	4-iodo-2,3-dihidro-1-benzofuran
15	406	7-[[2-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	Enantiómero 1	HCl	1-iodo-2-(propan-2-iloxi)benceno
20	407	7-[(3-fluoro-5-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	Enantiómero 1	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-metoxibenceno
25	408	7-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	414	Enantiómero 1	HCl	1-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno
30	409	7-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	Enantiómero 1	HCl	1-cloro-2-fluoro-3-iodobenceno
35	410	7-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	385	Enantiómero 1	HCl	3-iodo-2-(trifluorometil)piridina
40	411	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	Enantiómero 2	HCl	1,2-difluoro-3-iodobenceno
45	412	7-[(2,3,5-trifluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370	Enantiómero 2	HCl	1,2,5-trifluoro-3-iodobenceno
50	413	7-[(3-etoxi-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378	Enantiómero 2	HCl	1-etoxi-3-fluoro-5-iodobenceno
55	414	7-[[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406	Enantiómero 2	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(2-metilpropoxi)benceno
60	415	7-[[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	432	Enantiómero 2	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno
65	416	7-[(2-fluoro-3-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	Enantiómero 2	HCl	2-fluoro-1-iodo-3-metoxibenceno
	417	7-[[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	Enantiómero 2	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
	418	7-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	Enantiómero 2	HCl	4-iodo-2,3-dihidro-1-benzofuran
	419	7-[[2-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	Enantiómero 2	HCl	1-iodo-2-(propan-2-iloxi)benceno
	420	7-[(3-fluoro-5-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	Enantiómero 2	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-metoxibenceno
	421	7-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	414	Enantiómero 2	HCl	1-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno
	422	7-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	368	Enantiómero 2	HCl	1-cloro-2-fluoro-3-iodobenceno
	423	7-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	385	Enantiómero 2	HCl	3-iodo-2-(trifluorometil)piridina

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	424	7-[[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	420	racémica	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(2-metilpropoxi)benceno
10	425	N, N-dimetil-3-[[4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il]sulfonil]benzamide	401	racémica	HCl	3-iodo-N,N-dimetilbenzamide
	426	7-[(3-etoxi-5-fluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	racémica	HCl	1-etoxi-3-fluoro-5-iodobenceno
15	427	7-[[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406	racémica	HCl	1-fluoro-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
20	428	4-[[4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il]sulfonil]piridin-2(1H)-ona	347	racémica	HCl	4-iodopiridin-2(1H)-ona
	429	7-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	349	racémica	HCl	3-fluoro-5-iodopiridina
25	430	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	365	racémica	HCl	3-cloro-5-iodopiridina
	431	4a-metil-7-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	399	racémica	HCl	3-(trifluorometil)-5-[(tripropan-2-ilsilil)sulfanil]piridina
30	432	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	350		HCl	1,2-difluoro-3-iodobenceno
	433	7-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	317	Racémica	HCl	2-fluoro-3-iodopiridina
35	434	7-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	333		HCl	2-fluoro-3-iodopiridina
40	435	7-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	333	Racémica	HCl	2-cloro-3-iodopiridina
	436	7-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	349		HCl	2-cloro-3-iodopiridina
45	437	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	349		HCl	3-cloro-5-iodopiridina
	438	7-(piridin-3-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	315		HCl	3-iodopiridina
50	439	7-[[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	373		HCl	3-iodo-2-(propan-2-iloxi)piridina
	440	7-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	413		HCl	3-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina
55	441	7-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	333		HCl	3-fluoro-5-iodopiridina
60	442	6-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	334	Racémica	TFA	1,2-difluoro-3-iodobenceno
65	443	6-[(2,3,5-trifluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	352	Racémica	TFA	1,2,5-trifluoro-3-iodobenceno

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	444	6-[(2-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	317	Racémica	TFA	2-fluoro-3-iodopiridina
10	445	6-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	333	Racémica	TFA	2-cloro-3-iodopiridina
	446	6-[[2-(propan-2-ilo)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	357	Racémica	TFA	3-iodo-2-(propan-2-ilo)piridina
15	447	6-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	397	Racémica	TFA	3-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina
	448	6-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	413		TFA	3-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina
20	449	6-[[2-(propan-2-ilo)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	373		TFA	3-iodo-2-(propan-2-ilo)piridina
	450	7-[(5-metoxi-1-oxidopiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	389		HCl	3-iodo-5-metoxipiridina
25	451	7-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	373		HCl	3-iodo-5-metoxipiridina
	452	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	377		HCl	3-cloro-5-iodopiridina
	453	7-[(5-metoxi-1-oxidopiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	445	racémica	HCl	3-iodo-5-metoxipiridina
35	454	7-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	429	racémica	HCl	3-iodo-5-metoxipiridina
	455	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	417	racémica	HCl	3-cloro-5-iodopiridina
40	456	7-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	433	racémica	HCl	3-cloro-5-iodopiridina
45	457	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	enantiómero 1	HCl	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)(triopropan-2-il)silano
	458	7-[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382	enantiómero 1	HCl	[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfonil](triopropan-2-il)silano
50	459	7-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	385	enantiómero 1	HCl	3-(trifluorometil)-5-[(triopropan-2-ilsilil)sulfonil]piridina
	460	7-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	410	racémica	HCl	[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil](triopropan-2-il)silano
55	461	7-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	enantiómero 2	HCl	[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil](triopropan-2-il)silano
60	462	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	enantiómero 2	HCl	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)(triopropan-2-il)silano
65						

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 463	7-[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382	enantiómero 2	HCl	[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfanil](t tripropan-2-il)silano
10 464	7-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	385	enantiómero 2	HCl	3-(trifluorometil)-5-[(tripropan-2-ilsilil)sulfanil]piridina
15 465	7-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	422		TFA	[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfanil](tripropan-2-il)silano
20 466	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400		HCl	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfanil)(tripropan-2-il)silano
25 467	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372		HCl	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfanil)(tripropan-2-il)silano
30 468	7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388	racémica	HCl	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfanil)(tripropan-2-il)silano
35 469	7-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	Enantiómero individual, estequiometría absoluta desconocida	HCl	[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfanil](tripropan-2-il)silano
40 470	7-[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	408		HCl	[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfanil](t tripropan-2-il)silano

35 Ejemplo 471 (enantiómero 1)

1-(Difluorometil)-7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina, enantiómero 1



45 Etapa 1

1-(Difluorometil)-7-[(2,3-difluorofenil)sulfanil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina



55 A un matraz con llave equipado con una barra de agitación magnética se añadió 1-difluorometil-7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzofuro[2,3-c]piridina (enantiómero 1, 100 mg, 0,30 mmoles), (2,3-difluorofenilsulfanil)-triiisopropilsilano (125 mg, 0,43 mmoles), CsF (189 mg, 1,24 mmoles), Cul (25 mg, 0,13 mmoles), etilenglicol (85 µl, 1,5 mmoles) y DMF anhidra (3 ml, 0,30 mmoles). El matraz con llave se evacuó y se lavó tres veces con argón. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C bajo argón durante 17 h. Tras enfriarse, la reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite y disolvente se evaporó. La purificación usando CCF preparativa (placa de gel de sílice de 2000 micrómetros; elución con 15 % de EtOAc en diclorometano) proporcionó 155 mg de producto como un aceite pálido viscoso. EM m/z: 382 [M + H]⁺.

60 Etapa 2

65 1-(Difluorometil)-7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina, enantiómero 1

A una suspensión de 1-difluorometil-7-(2,3-difluorofenilsulfanil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[2,3-c]piridina (155 mg, 0,53 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (2 ml) con agitación a *ta* se añadió Oxone® (0,390 g, 0,63 mmoles). La reacción se agitó a *ta* durante 36 h, a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico sat. y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y CCF preparativa (placa de gel de sílice de 2000 micrómetros eluyendo con 12 % de EtOAc en diclorometano) proporcionó 45 mg de la base libre como un aceite viscoso claro. El aceite se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxanos (1 ml) y se trituró con éter dietílico anhidro. El precipitado se recogió por filtración, se secó bajo alto vacío a 90 °C durante 16 h proporcionando 36 mg de producto como un sólido blanquecino. P.f. 247-250 °C. EM m/z: 414 [M + H]⁺. RMN ¹H (DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 6,62 (t, J=55 Hz, 1H), 3,75 (s. a., 2H), 3,57 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo 472 (enantiómero 2)

1-(Difluorometil)-7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina, enantiómero 2

Se preparó como se describe para el Ejemplo 471 a partir del enantiómero 2 de 1-difluorometil-7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridina y (2,3-difluorofenilsulfanil)-triisopropilsilano. P.f. 249-252 °C; EM m/z: 414 [M + H]⁺.

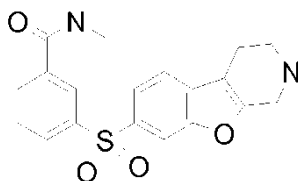
Ejemplo 473 (enantiómero 2)

7-[(2,3-Difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahydro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano], enantiómero 1

Se preparó como se describe para el Ejemplo 471 a partir del enantiómero 1 de 7-yodo-3,4,4',5'-tetrahydro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano] y (2,3-difluorofenilsulfanil)-triisopropilsilano. P.f. 269-272 °C; EM m/z: 406 [M + H]⁺.

Ejemplo 474

Clorhidrato de N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida



A un aparato con llave se añadió éster terc-butílico del ácido 7-triisopropilsilanilsulfanil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (140 mg, 0,303 mmoles), 3-yodo-N,N-dimetilbenzamida (170 mg, 0,61 mmoles), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,20 mmoles), fluoruro de cesio (92 mg, 0,61 mmoles), 1,2-etanodiol (0,07 ml, 1,0 mmoles) y DMF anhidra (1 ml, 10 mmoles). La suspensión se evacuó tres veces bajo alto vacío lavando con argón cada vez. Después de calentar a 105 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. La purificación usando cromatografía preparativa en capa fina (placa de gel de sílice de 2000 micrómetros; 5 % de MeOH en diclorometano) proporcionó N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida, que se disolvió en DCM (2 ml). Se añadió mCPBA (50 %), la mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico sat. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el aceite resultante se purificó por CCF preparativa (placa de gel de sílice de 2000 micrómetros; 5 % de MeOH que contenía 2 % de isopropanol en diclorometano) proporcionando 34 mg de N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida. El sólido se convirtió en la sal de HCl añadiendo HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8,0 mmoles) que se recogió por filtración y se secó a vacío a 90 °C durante la noche proporcionando 18,8 mg del clorhidrato de N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida como un sólido de color tostado claro. P.f. 262-265 °C. EM m/z: 385 [M + H]⁺. RMN ¹H (DMSO) δ 9,78 (s. a., 2H), 8,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. El Ejemplo 489 y el Ejemplo 490 en la tabla a continuación se aislaron de la mezcla racémica Ejemplo 487 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general.

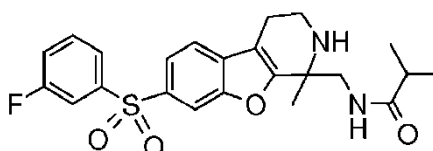
Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	474	N,N-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)benzamida	262-265	385		HCl	3-iodo-N,N-dimetilbenzamida
10	475	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	250-265	420		HCl	[(2,3-difluorofenil)sulfanil](t ripropan-2-il)silano
15	476	2-fluoro-6-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)-N,N-dimetilbenzamida	283-286	405	Racémica	HCl	2-fluoro-6-iodo-N,N-dimetilbenzamida
20	477	2-fluoro-6-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)-N-metilbenzamida	>200	391	Racémica	HCl	2-fluoro-6-iodo-N,N-dimetilbenzamida
25	478	N-metil-3-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)benzamida	>290	371		HCl	3-iodo-N-metilbenzamida
30	479	2-fluoro-N,N-dimetil-6-(1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-7-ilsulfonil)benzamida	245-248	403		HCl	2-fluoro-6-iodo-N,N-dimetilbenzamida
35	480	7-[(3,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	248-251	376	Racémica	HCl	[(3,5-dimetoxifenil)sulfanil](tripropan-2-il)silano
40	481	7-[[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-e]piridina	221-223	392	Enantiómero 1	HCl	{[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfanil}(tripropan-2-il)silano
45	482	7-[[2-fluoro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-e]piridina	175-177	448	Enantiómero 2	HCl	{[(2E,4Z)-4-fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)hepta-2,4,6-trien-3-il]sulfanil}(tripropan-2-il)silano
50	483	7-[[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	221-224	392	Enantiómero 2	HCl	{[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfanil}(tripropan-2-il)silano
55	484	7-[[3-(benziloxi)-5-fluorofenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-e]piridina	171-172	440	Enantiómero 2	HCl	{[3-(benziloxi)-5-fluorofenil]sulfanil}(tripropan-2-il)silano
60	485	7-[[2-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	185-187	464	Enantiómero 2	HCl	{[(2E,4Z)-4-cloro-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)hepta-2,4,6-trien-3-il]sulfanil}(tripropan-2-il)silano
65	486	7-[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	259-261	396	Racémica	HCl	[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfanil](t ripropan-2-il)silano
	487	7-[(3,5-dimetoxifenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-e]piridina	283-285	390	Racémica	HCl	[(3,5-dimetoxifenil)sulfanil](t ripropan-2-il)silano
	488	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	202-204	366	Racémica	HCl	[(2,3-difluorofenil)sulfanil](t ripropan-2-il)silano

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 489	7-[(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-e]piridina	254-255	390	Enantiómero 1	HCl	[(3,5-dimetoxifenil)sulfanil] (t ripropan-2-il)silano
10 490	7-[(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	250-252	390	Enantiómero 2	HCl	[(3,5-dimetoxifenil)sulfanil] (t ripropan-2-il)silano

15 Ejemplo 491

N-[7-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isobutiramida

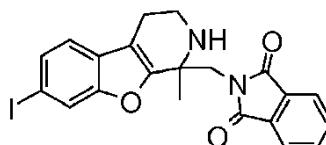
20



25 Etapa 1:

2-(7-Yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

30



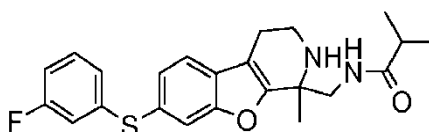
35 A una mezcla de 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-etilamina (2,00 g, 6,97 mmoles) y 2-(2-oxo-propil)-isoindol-1,3-diona (4,25 g, 20,9 mmoles) se añadió ácido trifluoroacético (8,00 ml, 104 mmoles) y a continuación se calentó a 80 °C. Después de 16 h se añadió cetona adicional (3 eq) y continuó el calentamiento. Después de un total de 3 días, la mezcla de reacción se basificó (DCM-NaHCO₃ ac.) y el precipitado resultante se filtró, se aclaró con DCM y se secó dando un sólido blanquecino. P.f. 302-304 °C dec.; EM m/z 473 [M + H]⁺.

40

Etapa 2:

N-[7-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isobutiramida

45



50

Una suspensión de 2-(7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (0,472 g, 1,00 mmol) en etanol (10,00 ml, 171,3 mmoles) se sometió a reflujo con hidracina monohidratada (200 mg, 4 mmoles). Después de 4 h, se enfrió, se filtró, se aclaró con MeOH, el filtrado se concentró y se secó a vacío. La amina desprotegida resultante se disolvió en piridina (5,00 ml, 61,8 mmoles) y se añadió anhídrido del ácido 2-metilpropanoico (0,332 ml, 2,00 mmoles). Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando DCM/MeOH/NH₄OH proporcionando (7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-isobutiramida. EM m/z 413 [M + H]⁺, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

60

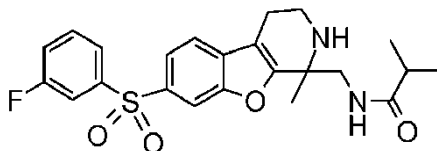
A N-(7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-isobutiramida (230 mg, 0,56 mmoles), neocuproína (11,6 mg, 0,0558 mmoles) y yoduro de cobre (I) (53,1 mg, 0,279 mmoles) se añadió N,N-dimetilformamida seca (4 ml, 50 mmoles). Se añadió 3-fluorobencenotiol (104 µl, 1,23 mmoles) puro, seguido inmediatamente de la adición de terc-butóxido de sodio (118 mg, 1,23 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se disolvió parcialmente en una disolución al 5 % de MeOH en DCE y se lavó a través de un tapón de Celite. El

65

filtrado concentrado se purificó por cromatografía con DCM-MeOH-NH₄OH proporcionando una goma amarilla parduzca. EM m/z 413 [M + H]⁺.

Etapa 3:

N-[7-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isobutiramida



A una disolución de N-[7-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isobutiramida (0,200 g, 0,485 mmoles) en metanol (10,0 ml, 247 mmoles) se añadió una disolución de Oxone® (0,745 g, 1,21 mmoles) en agua (5,0 ml, 280 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 6 h, la mezcla se filtró, se concentró y a continuación se extrajo con DCM/NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó, se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM-MeOH-NH₄OH para obtener la base libre. La sal de HCl se preparó (EtOH-HCl) proporcionando un sólido blanquecino. P.f. 220-225 °C dec.; EM m/z 445 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (dd, J = 7 Hz, 6 H), 1,45 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 5,9 (s.a., 1H), 7,25 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

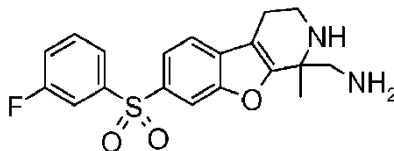
Ejemplo 492

N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metil)acetamida

Se preparó como se describe para N-[7-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isobutiramida usando anhídrido acético en lugar de anhídrido 2-metilpropanoico. P.f. 140-155 °C dec.; EM m/z 417 [M + H]⁺.

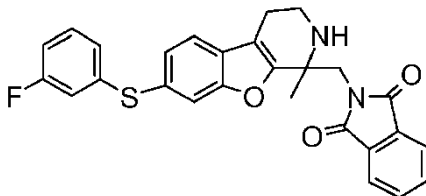
Ejemplo 493

1-{7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metanamina



Etapa 1

2-({7-[(3-Fluorofenil)sulfanil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



A 2-(7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (0,192 g, 0,406 mmoles) se añadió terc-butóxido de sodio (117 mg, 1,22 mmoles), yoduro de cobre (I) (7,74 mg, 0,0406 mmoles), 1,2-etanodiol (45,3 µl, 0,812 mmoles), N,N-dimetilformamida (4,00 ml, 51,6 mmoles) y finalmente 3-fluorobencenotiol (36,0 µl, 0,427 mmoles). La mezcla de reacción se lavó con N₂ y se calentó a 120 °C bajo una atmósfera de N₂. Después de 72 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se disolvió parcialmente en una disolución al 5 % de MeOH en DCM y se lavó a través de un tapón de Celite. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM-MeOH-NH₄OH proporcionando una goma amarilla parduzca. EM m/z 473 [M + H]⁺.

Etapa 2

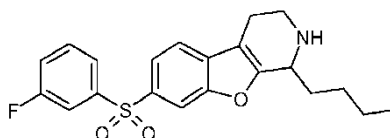
1-{7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metanamina

A una disolución de 2-[7-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (0,150 g, 0,317 mmoles) en metanol (10,0 ml, 247 mmoles) se añadió una disolución de Oxone® (0,488 g, 0,794 mmoles) en agua (5,0 ml, 280 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 3 h, la reacción se filtró, se concentró y se extrajo con DCM/NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía proporcionando 2-[7-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isoindol-1,3-diona como un sólido blanquecino.

Se sometió a reflujo una suspensión de 2-[7-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzofuro[2,3-c]piridin-1-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (0,015 g, 0,030 mmoles) en etanol (5,00 ml, 85,6 mmoles) con hidracina monohidratada (0,040 ml, 0,80 mmoles). Después de 4 h, la reacción se enfrió, se filtró, se aclaró con MeOH, y el filtrado se concentró y se secó a vacío proporcionando un sólido blanco amarillento. P.f. >250 °C dec.; EM m/z 375 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,5 (s, 3 H), 2,7 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 4,0 (d, J =14 Hz, 1H), 4,15 (d, J =14 Hz, 1H), 7,2-8,0 (m, 7H)

15 Ejemplo 494

1-Butil-6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina



25 Se añadió pentanal (12 µl, 1,5 eq) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-benzofuran-3-il]-etil}-carbámico (800 µl, 0,125 M) en DCE : TFA 1 : 1. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 388 [M + H]⁺.

30 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. El Ejemplo 530 se aisló de la mezcla racémica correspondiente (Ejemplo 508) usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	494	1-butil-6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388	Racémica	TFA	pentanal
	495	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	Racémica	HCl	2-metilpropanal
10	496	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	416	Racémica	TFA	tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehido
	497	1-(2-bromoetil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	438	Racémica	TFA	3-bromo-1,1-dimetoxipropano
15	498	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	Racémica	TFA	1,1,2-trimetoxietano
	499	1-butil-7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	404	Racémica	TFA	pentanal
20	500	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	432	Racémica	TFA	tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehido
	501	1-(2-bromoetil)-7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	453	Racémica	TFA	3-bromo-1,1-dimetoxipropano
25	502	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	392	Racémica	TFA	1,1,2-trimetoxietano
	503	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(ciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388	Racémica	TFA	ciclopropanocarbaldehido
30	504	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	430	Racémica	TFA	3,3,3-trifluoropropanal
	505	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	390	Racémica	TFA	2-metilpropanal
	506	1-butil-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388	Racémica	TFA	pentanal
40	507	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	414	Racémica	TFA	3,3,3-trifluoropropanal
	508	1-(difluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	Racémica	0	1,1-difluoropropan-2-ona
45	509	1-(difluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	382	Racémica	HCl	1-etoxi-2,2-difluoroetanol
	510	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	Racémica	HCl	trifluoroacetaldehido hidrato
50	511	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	Racémica	HCl	trifluoroacetaldehido hidrato
	512	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	Racémica	HCl	2-metilpropanal
55	513	1-ciclopentil-6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	diastereoisómeros	TFA	ciclopentanecarbaldehido
60	514	1-(2-bromoetil)-6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	438	Racémica	TFA	3-bromo-1,1-dimetoxipropano
	515	6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	376	Racémica	TFA	1,1,2-trimetoxietano
65						

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	516	6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	402	diastereoisómeros	TFA	tetrahydrofuran-3-carbaldehído
10	517	1-ciclopropil-6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372	Racémica	TFA	ciclopropanocarbaldehído
10	518	6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	414	Racémica	TFA	3,3,3-trifluoropropanal
15	519	6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	428	Racémica	TFA	4,4,4-trifluorobutanal
15	520	6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	416	Racémica	TFA	tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído
20	521	7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	418	diastereoisómeros	TFA	tetrahydrofuran-3-carbaldehído
20	522	7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	444	Racémica	TFA	4,4,4-trifluorobutanal
25	523	1-(difluorometil)-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	364	Racémica		1-etoxi-2,2-difluoroetanol
30	524	1-(difluorometil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	378	Racémica	HCl	1,1-difluoropropan-2-ona
30	525	[1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il]metanol	358	Racémica	HCl	1-hidroxiopropan-2-ona
35	526	1-(difluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1 H-beta-carbolino	394.1	Racémica	HCl	1,1-difluoropropan-2-ona
35	527	7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolino	398.1	Racémica	HCl	trifluoroacetaldehído hidrato
40	528	7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-metil-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1 H-beta-carbolino	412.1	Racémica	HCl	1,1,1-trifluoropropan-2-ona
40	529	1-(difluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolino	380.1	Racémica	HCl	1-etoxi-2,2-difluoroetanol
45	530	1-(difluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396	Enantiómero 1	HCl	1,1-difluoropropan-2-ona

Ejemplo 531

50 N-((6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1il)metil)acetamida



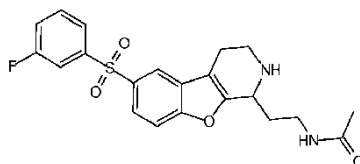
60 Se disolvió 2,2-dimetoxietilamina (16 µl, 1,5 eq) en DCE (400 µl), se añadió anhídrido acético (15 µl, 1,5 eq) y la disolución se agitó durante 10 min. La disolución resultante de N-(2,2-dimetoxietil)acetamida en DCE se añadió a una disolución de (2-[5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-benzofuran-3-il]etil)carbamato de terc-butilo (800 µl, 0,125 M) en DCE : TFA 1 : 1. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 403 [M + H]⁺.

65

Ejemplo 532

N-(2-{6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida

5



10

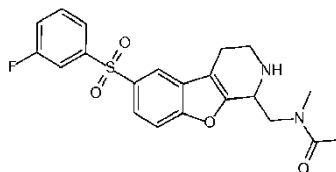
Se preparó como se describe para N-({6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida usando (2-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato de terc-butilo y N-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etilamina)-acetamida, que se preparó a partir de 2-[1,3]dioxolan-2-il-etilamina y anhídrido acético. EM m/z 417 [M + H]⁺.

15

Ejemplo 533

N-({6-[(3-Fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)-N-metilacetamida

20



25

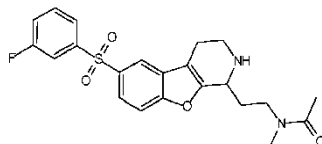
Se preparó como se describe para N-({6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida usando (2-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato de terc-butilo y N-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-metil)-acetamida, que se preparó a partir de [1,3]dioxolan-2-ilmetil-metil-amina y anhídrido acético. EM m/z 417 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 534

N-(2-{6-[(3-Fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)-N-metilacetamida

35



40

Se preparó como se describe para N-({6-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida usando (2-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato de terc-butilo y N-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-metil-acetamida, que se preparó a partir de (2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-metil-amina y anhídrido acético. EM m/z 431 [M + H]⁺.

45

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe en los procedimientos de síntesis anteriores.

50

55

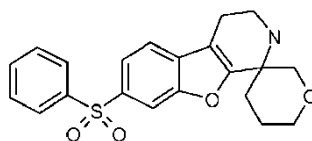
60

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M+ H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
535	N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida	403	Racémica	TFA	N-(2,2-dimetoxietil)-acetamida
536	N-(2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida	417	Racémica	TFA	N-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-etilamina)-acetamida
537	N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metil)-N-metilacetamida	417	Racémica	TFA	N-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-metil)-acetamida
538	N-(2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)-N-metilacetamida	431	Racémica	HCl	N-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-metil -acetamida
539	N-({7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida	419	Racémica	TFA	N-(2,2-dimetoxietil)-acetamida
540	N-(2-{7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)acetamida	433	Racémica	TFA	N-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-etilamina)-acetamida
541	N-({7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}metil)-N-metilacetamida	433	Racémica	TFA	N-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-metil)-acetamida
542	N-(2-{7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}etil)-N-metilacetamida	447	Racémica	TFA	N-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-metil -acetamida

Ejemplo 543

Clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano], enantiómero 1



Se añadió yoduro de cobre (I) (0,144 g, 0,758 mmoles) a una disolución con agitación de N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (0,166 ml, 1,52 mmoles) en DMSO (8 ml, 70 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 10 minutos dando una disolución verde oscura. Se añadieron secuencialmente N,N-diisopropil-etilamina (0,991 ml, 5,69 mmoles), benzenosulfonato de sodio (1,87 g, 11,4 mmoles) y 7-yodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano] (enantiómero 1, 1,4 g, 3,8 mmoles). La reacción se lavó con argón y se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriarse hasta t.a., la mezcla de reacción se vertió en agua (24 ml), los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos combinados se disolvieron en DCM, se lavaron con agua (2X), cloruro de amonio acuoso saturado (3X) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Este producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM. El producto resultante se suspendió en DCM y se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N (3X) y agua (3X). La base libre se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se añadió HCl 1,0 N en éter dietílico. La evaporación del disolvente proporcionó 1,06 g de clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano]. EM m/z 384 [M + H]⁺.

Ejemplo 544

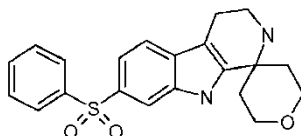
Clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] (Enantiómero 2)

Se preparó como se describe para el clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3,4,5,6'-tetrahydro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano], enantiómero 1, usando el enantiómero 2 de 7-yodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano] y bencenosulfonato de sodio. EM m/z 384 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 545

Trifluoroacetato de 7-(fenilsulfonyl)-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano]

10



15 Se preparó como se describe para el clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3,4,5,6'-tetrahydro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] usando 7-yodo-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano] y bencenosulfonato de sodio. Después de 18 h calentando a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por CL preparativa/EM proporcionando la sal del ácido trifluoroacético de 7-(fenilsulfonyl)-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano]. EM m/z 383 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 546

Trifluoroacetato de 7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,4',5',9-hexahidroespiro[beta-carbolin-1,3'-furan]

25 Se preparó como se describe para 7-(fenilsulfonyl)-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano] usando 7-yodo-2,3,4,4',5',9-hexahidroespiro[beta-carbolin-1,3'-furan] y bencenosulfonato de sodio. EM m/z 369 [M + H]⁺.

Ejemplo 547

30 Trifluoroacetato de 7-yodo-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-espiro[beta-carbolin-1,3'-pirano]

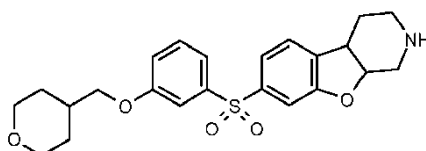
Se preparó como se describe para 7-(fenilsulfonyl)-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano] usando 7-yodo-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-espiro[beta-carbolin-1,3'-pirano] y bencenosulfonato de sodio. EM m/z 369 [M + H]⁺.

35

Ejemplo 548

7-[[3-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonyl]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

40



45

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 7-(3-Hidroxibencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (enantiómero 2, 42 mg, 0,097 mmoles) y 4-bromometil-tetrahidropirano (26 mg, 0,15 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (95 mg, 0,29 mmoles), y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por CCF preparativa (30 % de EtOAc/hexano). El residuo se disolvió en 1 ml de HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y la mezcla se trituró con éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter (dos veces) y se secó a 90 °C durante 2 h. EM m/z 430 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 3,28-3,46 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 4,90-4,96 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,49-7,61 (m, 4H), 8,98 (s, 1H).

55

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

60

65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	548	7-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	187-189	430	Enantiómero 2	HCl	4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran
	549	7-[[3-(prop-2-yn-1-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	174-175	370	Racémica	HCl	3-bromoprop-1-yne
10	550	2-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzo nitrilo	194-195	447	Racémica	HCl	2-(bromometil)benzonitrilo
	551	4-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzo nitrilo	203-204	447	Racémica	HCl	4-(bromometil)benzonitrilo
15	552	3-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzo nitrilo	200-201	447	Racémica	HCl	3-(bromometil)benzonitrilo
20	553	7-[[3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	192-194	430	Mezcla de diastereómeros	HCl	2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran
	554	7-[(3-butoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	206-208	388	Racémica	HCl	1-bromobutano
25	555	7-[[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	208-210	386	Racémica	HCl	(bromometil)ciclopropano
	556	metil 5-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]pentanoate	179-181	446	Racémica	HCl	metil 5-bromopentanoato
30	557	7-[[3-(pentiloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	199-201	402	Racémica	HCl	1-bromopentano
	558	7-[[3-(2-metoxietoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	210-213	390	Racémica	HCl	1-bromo-2-metoxietano
35	559	7-[[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	167-171	423	Racémica	HCl	3-(bromometil)piridina
40	560	7-[[3-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	187-190	427	Racémica	HCl	3-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazola
	561	7-[[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	182-185	423	Racémica	HCl	4-(bromometil)piridina
45	562	7-[[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	179-182	423	Racémica	HCl	2-(bromometil)piridina
	563	2-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenoxi)acetamide	237-239	389	Racémica	HCl	2-bromoacetamide
50	564	2-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenoxi)-1-(pyrrolidin-1-il)etanona	195-196	443		HCl	2-bromo-1-(pyrrolidin-1-il)etanona
55	565	7-[[3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	215-217	427	Racémica	HCl	3-(bromometil)-5-metil-1,2-oxazola
	566	7-[[2-metil-3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	179-182	437	Racémica	HCl	3-(bromometil)piridina
60	567	7-[[3-(piracina-2-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	244-245	424	Racémica	HCl	2-(bromometil)piracina
65	568	3-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenoxi)propan-1-ol	206-209	390	Racémica	HCl	3-bromopropan-1-ol

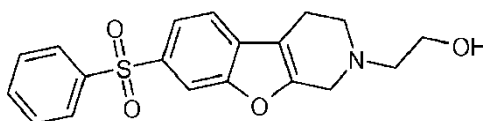
Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	569	7-({3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	205-208	443	Racémica	HCl	4-(bromometil)-2-metil-1,3-tiazola
	570	7-{{3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	188-190	430	Racémica	HCl	4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran
10	571	7-{{3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	184-186	416	Racémica	HCl	4-bromotetrahidro-2H-piran
	572	7-{{3-propoxifenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	210-213	374	Racémica	HCl	1-bromopropano
15	573	7-{{3-[2-(1H-pyrrol-1-il)etoxi]fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	233-234	425	Racémica	HCl	1-(2-bromoetil)-1H-pyrrole
	574	5-{{3-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenoxi}pentanonitrilo	189-190	413	Racémica	HCl	5-bromopentanonitrilo
20	575	7-{{3-[(3-metoxibenzil)oxi]fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	247-248	452	Racémica	HCl	1-(bromometil)-3-metoxibenzene
25	576	7-{{3-(3-metoxipropoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	179-181	404	Racémica	HCl	1-bromo-3-metoxipropano
	569	7-({3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	205-208	443	Racémica	HCl	4-(bromometil)-2-metil-1,3-tiazola
30	570	7-{{3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	188-190	430	Racémica	HCl	4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran
	571	7-{{3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	184-186	416	Racémica	HCl	4-bromotetrahidro-2H-piran
35	572	7-{{3-propoxifenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	210-213	374	Racémica	HCl	1-bromopropano
	573	7-{{3-[2-(1H-pyrrol-1-il)etoxi]fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	233-234	425	Racémica	HCl	1-(2-bromoetil)-1H-pyrrole
40	574	5-{{3-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenoxi}pentanonitrilo	189-190	413	Racémica	HCl	5-bromopentanonitrilo
45	575	7-{{3-[(3-metoxibenzil)oxi]fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	247-248	452	Racémica	HCl	1-(bromometil)-3-metoxibenzene
	577	7-{{3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	205-206	416	Racémica, mezcla de diastereómeros	HCl	2-(bromometil)tetrahidrofuran
50	578	7-{{3-(2,2-difluoroetoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	263-266	396	Racémica	HCl	2-bromo-1,1-difluoroetano
55	579	7-{{3-(piridin-2-iloxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	198-203	409	Racémica	HCl	2-bromopiridina
	580	7-{{3-(piracina-2-iloxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	234-236	410	Racémica	HCl	2-bromopiracina
60	581	7-{{3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	186-188C	430	Enantiómero 1	HCl	4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 582	7-[[2-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	201-202	444	Enantiómero 2	HCl	4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran
10 583	7-[[3-(ciclobutiloxi)-5-metoxifenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	218-220	416	Racémica	HCl	bromociclobutano
15 584	7-[[3-metoxi-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	207-208	460	Racémica	HCl	4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran
20 585	7-[[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxifenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	224-225	416	Racémica	HCl	(bromometil)ciclopropano
25 586	7-[[3-(ciclopentiloxi)-5-metoxifenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	239-241	430	Racémica	HCl	bromociclopentano
30 587	7-[[3-butoxi-5-metoxifenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		418	Racémica	HCl	1-bromobutano
35 588	7-[[3-(3-metoxipropoxi)-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	164-166	462	Enantiómero 1	HCl	1-bromo-3-metoxipropano
40 589	3-chloro-2-{3-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]-5-(propan-2-iloxi)fenoxi}propan-1-ol	211-213 dec.	482	Mezcla de diastereómeros	HCl	3-bromooxetano
45 590	2-{3-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]-5-(propan-2-iloxi)fenoxi}etanol	205-208	434	Enantiómero 1	HCl	(2-bromoetoxi)(terbutil)dimetilsilane
50 591	7-[[3-fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	203-204	448	Enantiómero 2	HCl	4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran

Ejemplo 592

40 2-[7-(Fenilsulfonil)-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanol

45



Se preparó una disolución madre 0,50 N de trifluoroacetato de 7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (1,12 g) y DIEA (1,8 ml, 4 eq) en DMF. A 500 µl (0,250 mmoles) de esta disolución madre se añadió 1-bromoetanol (31 µl, 0,9 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. La conversión en la sal de HCl se llevó a cabo disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 2 M en Et₂O y evaporación del disolvente. EM m/z 358 [M + H]⁺.

55 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

60

65

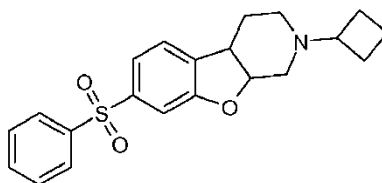
Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 592	2-[7-(fenilsulfonyl)-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanol	358		HCl	2-bromoetanol
10 593	2-(2-metilpropil)-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370		HCl	1-bromo-2-metilpropano
15 594	2-(2-metoxietil)-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	372		HCl	1-bromo-2-metoxietano
20 595	3-[7-(fenilsulfonyl)-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]propan-1-ol	372		HCl	3-bromopropan-1-ol
25 596	2-(2-feniletil)-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	418		HCl	(2-bromoetil)benceno
25 597	2-benzil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	404		HCl	(bromometil)benceno
30 598	7-(fenilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	396		HCl	1,1,1-trifluoro-2-iodoetano
35 599	2-[7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanol	392		HCl	2-bromoetanol
35 600	7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-2-(2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	404		HCl	1-bromo-2-metilpropano
40 601	3-[7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]propan-1-ol	406		HCl	3-bromopropan-1-ol
45 602	7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-2-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	452		HCl	(2-bromoetil)benceno
50 603	2-benzil-7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	438		HCl	(bromometil)benceno
50 604	7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	430		HCl	1,1,1-trifluoro-2-iodoetano
55 605	2-etil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	344	Racémica	TFA	bromoetano

60 **Ejemplo 606**

Sal del ácido trifluoroacético de 2-ciclobutil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

65

5



10 Se preparó una disolución madre 0,20 N de sal del ácido trifluoroacético de 7-benzenosulfonyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina y DIEA (2,5 eq) en THF anhidro. Se combinaron 750 μ l (0,150 mmoles) de esta disolución madre de amina y ciclobutanona pura (0,225 mmoles). Se añadieron 450 μ l (0,450 mmoles) de una disolución madre 1,0 N de ácido acético en THF anhidro y la reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (95,4 mg, 0,450 mmoles) al final y la reacción se agitó a TA durante la noche. A continuación se extinguió con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (500 μ l) a pH 6,0 y se concentró. Se eliminó cualquier agua restante por destilación azeotrópica con tolueno. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando 7-benzenosulfonyl-2-ciclobutil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 370 [M + H]⁺.

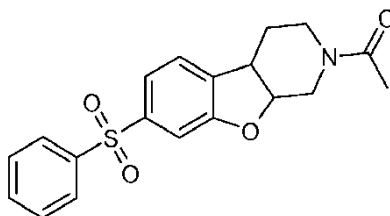
20 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
25 606	2-ciclobutil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	370	Racémica	TFA	ciclobutanona
607	2-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	330	Racémica	TFA	paraformaldehido
30 608	7-(fenilsulfonyl)-2-(propan-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	Racémica	HCl	propan-2-one
609	2-ciclopentil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	384	Racémica	TFA	ciclopentanona
35 610	2-ciclohexil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	398	Racémica	TFA	ciclohexanona
40 611	2-benzil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	406	Racémica	TFA	benzaldehido
612	2-ciclobutil-7-([3-metoxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	458	Enantiómero 1	HCl	ciclobutanona

45 Ejemplo 613

1-[7-(Fenilsulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanona

50



55

60 Se preparó una disolución madre 0,20 N de la sal del ácido trifluoroacético de 7-benzenosulfonyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina y DIEA (2,5 eq) en THF anhidro. A 750 μ l (0,150 mmoles) de esta disolución madre se añadieron secuencialmente DIEA (39,2 μ l, 0,225 mmoles) y anhídrido acético (21,2 μ l, 0,225 mmoles) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando 1-[7-(fenilsulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanona como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 358 [M + H]⁺.

65 Ejemplo 614

Trifluoroacetato de 1-[7-(fenilsulfonyl)-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanona

Se preparó como se describe para el Ejemplo 612 usando 7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (Ejemplo 343) y anhídrido acético. EM m/z 356 [M + H]⁺.

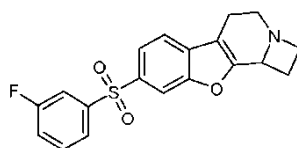
Ejemplo 615

1-{7-[(3-Clorofenil)sulfonyl]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il}etanona

Se preparó como se describe para el Ejemplo 612 usando 7-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (Ejemplo 344) y anhídrido acético. EM m/z 390 [M + H]⁺.

Ejemplo 616

8-[(3-Fluorofenil)sulfonyl]-1,4,5,10b-tetrahidro-2H-aceto[1,2-a][1]benzofuro[2,3-c]piridina



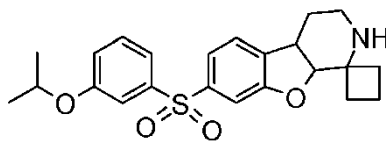
Se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxipropano (27 μ l, 1,5 eq) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-benzofuran-3-il]-etil}-carbámico (800 μ l, 0,125 M) en DCE : TFA 1 : 1. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM, se concentró, se disolvió en DMF y se añadió DIEA (50 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando el producto como una sal del ácido trifluoroacético. La conversión de la sal del ácido trifluoroacético en la sal del ácido clorhídrico se realizó añadiendo DCM seguido de HCl 2 M en éter y evaporación del disolvente. EM m/z 358 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente y se aislaron como sales de HCl.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
616	8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,4,5,10b-tetrahidro-2H-aceto[1,2-a][1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	Racémica	3-bromo-1,1-dimetoxipropano
617	10-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-[1]benzofuro[2,3-a]quinolicina	386	Racémica	2-(4-Bromo-butyl)-[1,3]dioxolano
618	9-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-[1]benzofuro[2,3-a]quinolicina	386	Racémica	2-(4-Bromo-butyl)-[1,3]dioxolano
619	7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,4,5,10b-tetrahidro-2H-aceto[1,2-a][1]benzofuro[2,3-c]piridina	358	Racémica	3-bromo-1,1-dimetoxipropano
620	10-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-[1]benzofuro[2,3-a]quinolicina	402	Racémica	2-(4-Bromo-butyl)-[1,3]dioxolano
621	8-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1,4,5,10b-tetrahidro-2H-aceto[1,2-a][1]benzofuro[2,3-c]piridina	374	Racémica	3-bromo-1,1-dimetoxipropano

Ejemplo 622

Clorhidrato de 7-[(3-(propan-2-iloxi)fenil)sulfonyl]-3,4,4a,9a-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,1'-ciclobutano]



5

Se redujo una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4-dihidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,1'-ciclobutano]-2-carboxílico (0,050 g, 0,098 mmoles) en MeOH a 30 °C, 450 psi, usando un hidrogenador H-Cube® y un cartucho de 10 % de catalizador de Pd-C. Después de 50 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano. El residuo se agitó en HCl 4 M en dioxano durante 1 h. Se añadió éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó a vacío a 80 °C durante 15 h proporcionando el compuesto del título. EM m/z 414 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,3 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,4 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,1 (d, J = 6,7Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,4-7,7 (m, 6H).

15

Ejemplo 623

Clorhidrato de 7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,4a,5',6',9a-octahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano]

20

Se preparó como se describe para el Ejemplo 621 a partir de éster terc-butílico del ácido 7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,4'-pirano]-2-carboxílico. EM m/z 420 [M + H]⁺.

25

Ejemplo 624

7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

25

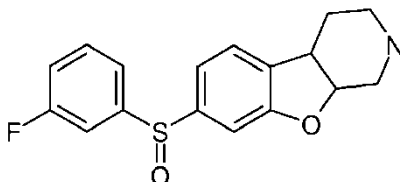
Se preparó como se describe para el Ejemplo 621 a partir de éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluorobencenosulfonil)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico. EM m/z 362 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 625

Sal del ácido trifluoroacético de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

35



40

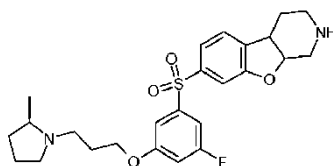
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-fenilsulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (500 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2,0 ml). Se añadió (2R,3R)-2-bencenosulfonil-3-feniloxaziridina (488 mg, 1,87 mmoles) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. La disolución de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó parcialmente por CL preparativa/EM. El producto resultante se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). La reacción se agitó a TA durante 15 minutos y se concentró. El producto en bruto se purificó por CL preparativa/EM y se concentró proporcionando 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina como una sal del ácido trifluoroacético. EM m/z 318,0 [M + H]⁺.

50

Ejemplo 626

7-[(3-Fluoro-5-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (Enantiómero 2)

55

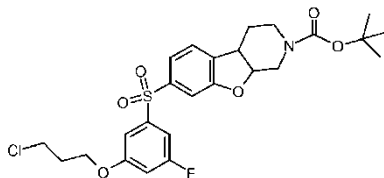


60

65

Etapa 1

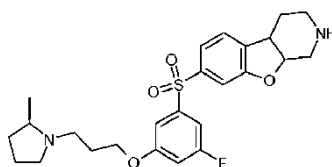
Éster terc-butílico del ácido {6-[3-(3-cloro-propoxi)-5-fluoro-bencenosulfonil]-3-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil}-metil-carbámico (Enantiómero 2)



Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-hidroxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,2 mmoles) y carbonato de cesio (220 mg, 0,67 mmoles) en acetonitrilo (2 ml, 40 mmoles) a 70 °C durante la noche. Después de 18 h la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por CCF preparativa (hexano : EtOAc 4:1) proporcionando el producto deseado (120 mg).

Etapa 2

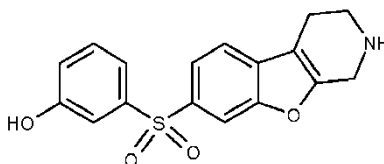
7-[(3-Fluoro-5-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (Enantiómero 2)



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-[3-(3-cloro-propoxi)-5-fluoro-bencenosulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,2 mmoles), (R)-2-metil-pirrolidina, sal del ácido bencenosulfónico (92,5 mg, 0,380 mmoles), yoduro de sodio (28,5 mg, 0,190 mmoles), carbonato de potasio (78,8 mg, 0,570 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (99,3 ul, 0,570 mmoles) en acetonitrilo (8,04 ml, 154 mmoles) se calentó a 70 °C. Después de 3 días la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de disolvente (MeOH:CH₂Cl₂ 1:1) y se filtró a través de una almohadilla de sílice-gel. El filtrado se concentró. La purificación por CCF preparativa (MeOH:CH₂Cl₂ 1:9) seguido de eliminación del grupo protector N-Boc con HCl 4 N usando el procedimiento general descrito proporcionó el producto deseado. P.f. 208-212 °C, EM m/z 475 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,58 (s. a., 1H), 9,52 (s. a., 1H), 8,84 (s. a., 1H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,82 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,92 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,58-3,31 (solapamiento m y s, 4H), 3,04 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,16 (s. a., 4H), 1,99 (s, 1H), 1,94 (s. a., 2H), 1,40 (d, *J* = 5,33 Hz, 3H), 1,17 (m, 2H).

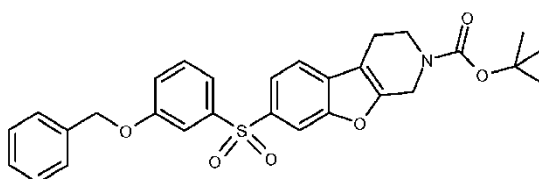
Ejemplo 627

3-(1,2,3,4-Tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-7-sulfonil)-fenol



Etapa 1

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se preparó como se describe para el éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico usando 7-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina y 3-benciloxi-tiofenol

5 Etapa 2

3-(1,2,3,4-Tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-7-sulfonil)-fenol

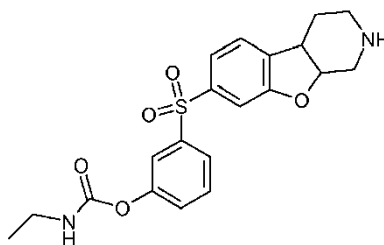
10 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmoles) en 5 ml de metanol y 1 ml de EtOAc se añadió negro de Pd (10 % sobre carbono, 45 mg, 3,4 mmoles). La mezcla se mantuvo bajo hidrogenación a 40 psi durante la noche y el disolvente se evaporó. Después de la filtración, el producto desbencilado se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. La eliminación del grupo protector N-Boc con HCl 4 N usando un procedimiento general proporcionó el producto del título. P.f. 279-281 °C, EM m/z 330 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,26 (s, 1H), 9,76 (s. a., 2H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,94 (m, 2H).

15 **Ejemplo 628**

20 Etilcarbamato de 3-[1,2,3,4,4a,9a-Hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil]fenilo

20

25



30

35

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzofuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0,07 mmoles), isocianato de etilo (0,5 ml, exceso) y trietilamina (0,5 ml, exceso) se agitó a t.a. Después de 18 h, la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. La purificación por CCF preparativa (hexano: EtOAc 40:60) seguido de eliminación del grupo protector N-Boc con HCl 4 N usando un procedimiento general proporcionó el producto del título. P.f. 217-219 °C, EM m/z 403 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,97 (s. a., 1H), 7,80 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,43 (solapamiento s y d, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,94 (m; 2H), 2,55 (s, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

40 Separaciones quirales

40

Los estereoisómeros en la tabla a continuación se aislaron de la mezcla de estereoisómeros correspondiente usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general.

45

50

55

60

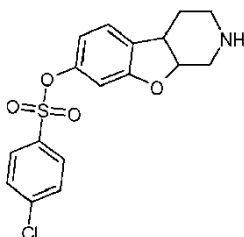
65

Ex. #	Nombre	Mp (°C)	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 629	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]	>200	402	Enantiómero 1	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]
10 630	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]	>200	402	Enantiómero 2	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]
15 631	N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il})metil)acetamida	217-227	417	Enantiómero 1	HCl	Mezcla de N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il})metil)acetamida
20 632	N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il})metil)acetamida	210-260	417	Enantiómero 2	HCl	Mezcla de N-({7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il})metil)acetamida
25 633	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200	390	Enantiómero 1	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina
30 634	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	>200	390	Enantiómero 2	HCl	Mezcla de 7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

Ejemplo 635

35 4-Clorobencenosulfonato de 1,2,3,4,4a,9a-Hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilo

40



45

Se preparó una disolución 0,2 M de 7-hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,17 g) en DCM (20,1 ml). A 300 µl de la disolución 0,2 M del fenol en DCM preparada anteriormente se añadió DIEA (21 µl), seguido de una disolución 0,4 M de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (138 µl) en DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se añadió TFA (500 µl). Después de 3 h adicionales de agitación, el disolvente se evaporó. La purificación usando CL preparativa-EM proporcionó el producto del título como la sal del ácido trifluoroacético. La conversión en la sal de HCl se llevó a cabo disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 2 M en Et₂O y evaporando el disolvente. EM m/z 366 [M + H]⁺.

55 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

60

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	635	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-clorobencenosulfonato	366	Racémica	TFA	4-clorobencenosulfonil clorido
10	636	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il bencenosulfonato	332	Racémica	TFA	bencenosulfonil clorido
15	637	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il fenilmetanesulfonato	346	Racémica	HCl	fenilmetanesulfonil clorido
20	638	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonato	412	Racémica	TFA	6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonil clorido
25	639	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 1-metil-1H-imidazola-4-sulfonato	336	Racémica	TFA	1-metil-1H-imidazola-4-sulfonil clorido
30	640	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-metil-1,2-oxazola-4-sulfonato	337	Racémica	TFA	5-metil-1,2-oxazola-4-sulfonil clorido
35	641	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-metilbencenosulfonato	346	Racémica	TFA	3-metilbencenosulfonil clorido
40	642	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-metilbencenosulfonato	346	Racémica	TFA	4-metilbencenosulfonil clorido
45	643	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-fluorobencenosulfonato	350	Racémica	TFA	3-fluorobencenosulfonil clorido
50	644	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-fluorobencenosulfonato	350	Racémica	TFA	4-fluorobencenosulfonil clorido
55	645	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 1,2-dimetil-1H-imidazola-4-sulfonato	350	Racémica	TFA	1,2-dimetil-1H-imidazola-4-sulfonil clorido
60	646	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3,5-dimetil-1,2-oxazola-4-sulfonato	351	Racémica	TFA	3,5-dimetil-1,2-oxazola-4-sulfonil clorido
65	647	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,5-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	2,5-dimetilbencenosulfonil clorido
	648	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3,5-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	3,5-dimetilbencenosulfonil clorido
	649	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3,4-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	3,4-dimetilbencenosulfonil clorido
	650	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-metoxibencenosulfonato	362	Racémica	TFA	4-metoxibencenosulfonil clorido
	651	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-metoxibencenosulfonato	362	Racémica	TFA	3-metoxibencenosulfonil clorido
	652	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-fluoro-4-metilbencenosulfonato	364	Racémica	TFA	3-fluoro-4-metilbencenosulfonil clorido
	653	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-clorobencenosulfonato	366	Racémica	TFA	3-clorobencenosulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	655	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 1-benzofuran-2-sulfonato	372	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido
10	656	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,4,6-trimetilbencenosulfonato	374	Racémica	TFA	2,4,6-trimetilbencenosulfonil clorido
15	657	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(propan-2-il)bencenosulfonato	374	Racémica	TFA	4-(propan-2-il)bencenosulfonil clorido
20	658	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-cloro-2-metilbencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-cloro-2-metilbencenosulfonil clorido
25	659	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-cloro-4-metilbencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-cloro-4-metilbencenosulfonil clorido
30	660	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il naftalen-1-sulfonato	382	Racémica	TFA	naftalen-1-sulfonil clorido
35	661	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il naftalen-2-sulfonato	382	Racémica	TFA	naftalen-2-sulfonil clorido
40	662	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il quinolin-8-sulfonato	383	Racémica	TFA	quinolin-8-sulfonil clorido
45	663	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-cloro-4-fluorobencenosulfonato	384	Racémica	TFA	3-cloro-4-fluorobencenosulfonil clorido
50	664	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 1-benzotiofen-2-sulfonato	388	Racémica	TFA	1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
55	665	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 1-benzotiofen-3-sulfonato	388	Racémica	TFA	1-benzotiofen-3-sulfonil clorido
60	666	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-tert-butilbencenosulfonato	388	Racémica	TFA	4-tert-butilbencenosulfonil clorido
65	667	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(acetilamino)bencenosulfonato	389	Racémica	TFA	4-(acetilamino)bencenosulfonil clorido
	668	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonato	390	Racémica	TFA	2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonil clorido
	669	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,1,3-benzotiadiazola-4-sulfonato	390	Racémica	TFA	2,1,3-benzotiadiazola-4-sulfonil clorido
	670	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,5-dimetoxibencenosulfonato	392	Racémica	TFA	2,5-dimetoxibencenosulfonil clorido
	671	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonato	398	Racémica	TFA	4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil clorido
	672	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonato	399	Racémica	TFA	4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	673	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(trifluorometil)bencenosulfonato	400	Racémica	TFA	4-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
10	674	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2-(trifluorometil)bencenosulfonat	400	Racémica	TFA	2-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
15	675	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3-(trifluorometil)bencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
	676	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3,4-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3,4-diclorobencenosulfonil clorido
20	677	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 3,5-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3,5-diclorobencenosulfonil clorido
	678	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,3-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	2,3-diclorobencenosulfonil clorido
25	679	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2,6-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	2,6-diclorobencenosulfonil clorido
30	680	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonato	405	Racémica	TFA	5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonil clorido
	681	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il bifenil-4-sulfonato	408	Racémica	TFA	bifenil-4-sulfonil clorido
35	682	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonato	416	Racémica	TFA	4-(trifluorometoxi)bencenosulfonil clorido
40	683	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonato	418	Racémica	TFA	6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonil clorido
	684	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il isoquinolin-5-sulfonato	383	Racémica	TFA	isoquinolin-5-sulfonil clorido
45	685	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-fenoxipiridina-3-sulfonato	425	Racémica	TFA	6-fenoxipiridina-3-sulfonil clorido
50	686	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-sulfonato	482	Racémica	TFA	4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-sulfonil clorido
	687	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonato	436	Racémica	TFA	5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
55	688	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-nitrobencenosulfonato	377	Racémica	TFA	4-nitrobencenosulfonil clorido
60	689	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il piridina-2-sulfonato	333	Racémica	TFA	piridina-2-sulfonil clorido
	690	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il ciclohexilmetanesulfonato	352	Racémica	TFA	ciclohexilmetanesulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	691	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 2-feniletanesulfonato	360	Racémica	TFA	2-feniletanesulfonil clorido
10	692	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonato	412	Racémica	HCl	6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonil clorido
15	693	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(propan-2-il)bencenosulfonato	374	Racémica	HCl	4-(propan-2-il)bencenosulfonil clorido
20	694	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonato	436	Racémica	HCl	5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
25	695	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-clorobencenosulfonato	366	Racémica	HCl	4-clorobencenosulfonil clorido
30	696	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il bencenosulfonato	332	Racémica	TFA	bencenosulfonil clorido
35	697	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanesulfonato	346	Racémica	TFA	fenilmetanesulfonil clorido
40	698	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonato	412	Racémica	TFA	6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonil clorido
45	699	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-metilbencenosulfonato	346	Racémica	TFA	3-metilbencenosulfonil clorido
50	700	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-metilbencenosulfonato	346	Racémica	TFA	4-metilbencenosulfonil clorido
55	701	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-fluorobencenosulfonato	350	Racémica	TFA	3-fluorobencenosulfonil clorido
60	702	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-fluorobencenosulfonato	350	Racémica	TFA	4-fluorobencenosulfonil clorido
65	703	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,5-dimetil-1,2-oxazola-4-sulfonato	351	Racémica	TFA	3,5-dimetil-1,2-oxazola-4-sulfonil clorido
	704	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,5-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	2,5-dimetilbencenosulfonil clorido
	705	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,5-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	3,5-dimetilbencenosulfonil clorido
	706	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,4-dimetilbencenosulfonato	360	Racémica	TFA	3,4-dimetilbencenosulfonil clorido
	707	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-metoxibencenosulfonato	362	Racémica	TFA	4-metoxibencenosulfonil clorido
	708	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-metoxibencenosulfonato	362	Racémica	TFA	3-metoxibencenosulfonil clorido
	709	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-fluoro-4-metilbencenosulfonato	364	Racémica	TFA	3-fluoro-4-metilbencenosulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	710	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-clorobencenosulfonato	366	Racémica	TFA	3-clorobencenosulfonil clorido
10	711	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-clorobencenosulfonato	366	Racémica	TFA	2-clorobencenosulfonil clorido
	712	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,4-difluorobencenosulfonato	368	Racémica	TFA	2,4-difluorobencenosulfonil clorido
15	713	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzofuran-2-sulfonato	372	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido
	714	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzofuran-2-sulfonato	372	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido
20	715	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,4,6-trimetilbencenosulfonato	374	Racémica	TFA	2,4,6-trimetilbencenosulfonil clorido
25	716	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(propan-2-il)bencenosulfonato	374	Racémica	TFA	4-(propan-2-il)bencenosulfonil clorido
	717	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-cloro-2-metilbencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-cloro-2-metilbencenosulfonil clorido
30	718	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-cloro-2-metilbencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-cloro-2-metilbencenosulfonil clorido
35	719	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-cloro-4-metilbencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-cloro-4-metilbencenosulfonil clorido
40	720	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il naftalen-1-sulfonato	382	Racémica	TFA	naftalen-1-sulfonil clorido
	721	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il naftalen-2-sulfonato	382	Racémica	TFA	naftalen-2-sulfonil clorido
45	722	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il quinolin-8-sulfonato	383	Racémica	TFA	quinolin-8-sulfonil clorido
	723	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-cloro-4-fluorobencenosulfonato	384	Racémica	TFA	3-cloro-4-fluorobencenosulfonil clorido
50	724	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-2-sulfonato	388	Racémica	TFA	1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
	725	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-3-sulfonato	388	Racémica	TFA	1-benzotiofen-3-sulfonil clorido
55	726	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-3-sulfonato	388	Racémica	TFA	1-benzotiofen-3-sulfonil clorido
60	727	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-tert-butilbencenosulfonato	388	Racémica	TFA	4-tert-butilbencenosulfonil clorido
65	728	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(acetilamino)bencenosulfonato	389	Racémica	TFA	4-(acetilamino)bencenosulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	729	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonato	390	Racémica	TFA	2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonil clorido
10	730	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,1,3-benzotiadiazola-4-sulfonato	390	Racémica	TFA	2,1,3-benzotiadiazola-4-sulfonil clorido
15	731	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,5-dimetoxibencenosulfonato	392	Racémica	TFA	2,5-dimetoxibencenosulfonil clorido
15	732	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,4-dimetoxibencenosulfonato	392	Racémica	TFA	3,4-dimetoxibencenosulfonil clorido
20	733	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonato	398	Racémica	TFA	4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil clorido
25	734	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonato	399	Racémica	TFA	4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonil clorido
25	735	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(trifluorometil)bencenosulfonato	400	Racémica	TFA	4-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
30	736	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-(trifluorometil)bencenosulfonato	400	Racémica	TFA	2-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
35	737	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-(trifluorometil)bencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3-(trifluorometil)bencenosulfonil clorido
40	738	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,4-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3,4-diclorobencenosulfonil clorido
40	739	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3,5-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	3,5-diclorobencenosulfonil clorido
45	740	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,3-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	2,3-diclorobencenosulfonil clorido
45	741	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,6-diclorobencenosulfonato	400	Racémica	TFA	2,6-diclorobencenosulfonil clorido
50	742	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonato	405	Racémica	TFA	5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonil clorido
55	743	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il bifenil-4-sulfonato	408	Racémica	TFA	bifenil-4-sulfonil clorido
55	744	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonato	416	Racémica	TFA	4-(trifluorometoxi)bencenosulfonil clorido
60	745	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il isoquinolin-5-sulfonato	383	Racémica	TFA	isoquinolin-5-sulfonil clorido
65	746	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 6-fenoxipiridina-3-sulfonato	425	Racémica	TFA	6-fenoxipiridina-3-sulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	747	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-sulfonato	482	Racémica	TFA	4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-sulfonil clorido
10	748	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonato	436	Racémica	TFA	5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
15	749	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-nitrobencenosulfonato	377	Racémica	TFA	4-nitrobencenosulfonil clorido
20	750	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonato	414	Racémica	TFA	[3-(trifluorometil)fenil]metan e sulfonil clorido
25	751	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il [4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonato	414	Racémica	TFA	[4-(trifluorometil)fenil]metan osulfonil clorido
30	752	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (3-clorofenil)metanesulfonat e	380	Racémica	TFA	(3-clorofenil)metanesulfonil clorido
35	753	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il piridina-2-sulfonato	333	Racémica	TFA	piridina-2-sulfonil clorido
40	754	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (2-clorofenil)metanesulfonat e	380	Racémica	TFA	(2-clorofenil)metanesu lfonil clorido
45	755	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-feniletanesulfonato	360	Racémica	TFA	2-feniletanesulfonil clorido
50	756	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (2,4-difluorofenil)metanesulfona te	382	Racémica	TFA	(2,4-difluorofenil)metanesulfo nil clorido
55	757	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-clorobencenosulfonato	380	Racémica	TFA	4-clorobencenosulfonil clorido
60	758	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanesulfonato	360	Racémica	HCl	fenilmetanesulfonil clorido
65	759	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il bencenosulfonato	346	Racémica	HCl	bencenosulfonil clorido
	760	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-metoxibencenosulfonato	376	Racémica	TFA	4-metoxibencenosulfonil clorido
	761	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-metoxibencenosulfonato	376	Racémica	TFA	3-metoxibencenosulfonil clorido
	762	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-clorobencenosulfonato	380	Racémica	TFA	3-clorobencenosulfonil clorido
	763	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-clorobencenosulfonato	380	Racémica	TFA	2-clorobencenosulfonil clorido
	764	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzofuran-2-sulfonato	386	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido
	765	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzofuran-2-sulfonato	386	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio	
5	766	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(propan-2-il)benzenosulfonato	388	Racémica	TFA	4-(propan-2-il)benzenosulfonil clorido
10	767	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-cloro-2-metilbenzenosulfonato	394	Racémica	TFA	3-cloro-2-metilbenzenosulfonil clorido
15	768	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il naftalen-1-sulfonato	396	Racémica	TFA	naftalen-1-sulfonil clorido
20	769	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il naftalen-2-sulfonato	396	Racémica	TFA	naftalen-2-sulfonil clorido
25	770	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il quinolin-8-sulfonato	397	Racémica	TFA	quinolin-8-sulfonil clorido
30	771	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-3-sulfonato	402	Racémica	TFA	1-benzotiofen-3-sulfonil clorido
35	772	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-3-sulfonato	402	Racémica	TFA	1-benzotiofen-3-sulfonil clorido
40	773	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 1-benzotiofen-2-sulfonato	402	Racémica	TFA	1-benzotiofen-2-sulfonil clorido
45	774	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-tert-butilbenzenosulfonato	402	Racémica	TFA	4-tert-butilbenzenosulfonil clorido
50	775	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonato	404	Racémica	TFA	2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonil clorido
55	776	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(1H-pirazol-1-il)benzenosulfonato	412	Racémica	TFA	4-(1H-pirazol-1-il)benzenosulfonil clorido
60	777	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(1,3-oxazol-5-il)benzenosulfonato	413	Racémica	TFA	4-(1,3-oxazol-5-il)benzenosulfonil clorido
65	778	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 4-(trifluorometil)benzenosulfonato	414	Racémica	TFA	4-(trifluorometil)benzenosulfonil clorido
	779	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-(trifluorometil)benzenosulfonato	414	Racémica	TFA	2-(trifluorometil)benzenosulfonil clorido
	780	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 3-(trifluorometil)benzenosulfonato	414	Racémica	TFA	3-(trifluorometil)benzenosulfonil clorido
	781	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonato	419	Racémica	TFA	5-(1,2-oxazol-3-il)tiofen-2-sulfonil clorido
	782	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 6-fenoxipiridina-3-sulfonato	439	Racémica	TFA	6-fenoxipiridina-3-sulfonil clorido
	783	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonato	450	Racémica	TFA	5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonil clorido

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
5 784	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (2-clorofenil)metanesulfonat e	394	Racémica	TFA	(2-clorofenil)metanesulfonil clorido
10 785	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il 2-feniletanesulfonato	374	Racémica	TFA	2-feniletanesulfonil clorido
15 786	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (2-fluorofenil)metanesulfonato	378	Racémica	TFA	(2-fluorofenil)metanesulfonil clorido
15 787	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (2,4-difluorofenil)metanesulfonate	396	Racémica	TFA	(2,4-difluorofenil)metanesulfonil clorido
20 788	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonato	428	Racémica	TFA	[3-(trifluorometil)fenil]metane sulfonil clorido
25 789	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (4-clorofenil)metanesulfonat e	394	Racémica	TFA	(4-clorofenil)metanesulfonil clorido
25 790	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (4-fluorofenil)metanesulfonato	378	Racémica	TFA	(4-fluorofenil)metanesulfonil clorido
30 791	4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il (3-clorofenil)metanesulfonat e	394	Racémica	TFA	(3-clorofenil)metanesulfonil clorido

Separaciones quirales

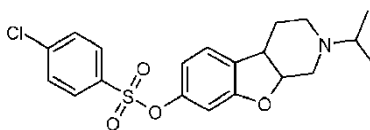
35 Los estereoisómeros en la tabla a continuación se aislaron de la mezcla de estereoisómeros correspondiente usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Sal	Material de inicio
40 792	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-hidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonato	412	Enantiómero 1	HCl	Ejemplo 692
45 793	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 6-hidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonato	412	Enantiómero 2	HCl	Ejemplo 692
50 794	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(propan-2-il)benzenosulfonato	374	Enantiómero 1	HCl	Ejemplo 693
50 795	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-(propan-2-il)benzenosulfonato	374	Enantiómero 2	HCl	Ejemplo 693
55 796	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-hidro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonato	436	Enantiómero 1	HCl	Ejemplo 694
55 797	1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 5-hidro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonato	436	Enantiómero 2	HCl	Ejemplo 694

60 Ejemplo 798

4-Clorobenzenosulfonato de 2-(propan-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilo

65



5

Se preparó como se describe para 2-ciclobutil-7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina (Ejemplo 606) a partir de 4-clorobencenosulfonato de 1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilo (Ejemplo 634) y propan-2-ona. EM m/z 408 [M + H]⁺

10

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos se aislaron como sales de TFA.

15

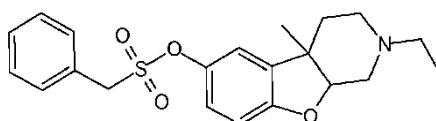
Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
798	2-(propan-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	408	Racémica	propan-2-ona
799	2-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	380	Racémica	paraformaldehido
800	2-ciclobutil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	420	Racémica	Ciclobutanona
801	2-ciclopentil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	434	Racémica	ciclopentanona
802	2-ciclohexil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	448	Racémica	ciclohexanona
803	2-benzil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	456	Racémica	benzaldehido
804	4a-metil-2-(propan-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	402	Racémica	propan-2-one
805	2-ciclobutil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	414	Racémica	ciclobutanona
806	2-ciclopentil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	428	Racémica	ciclopentanona
807	2-ciclohexil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	442	Racémica	ciclohexanona
808	2-benzil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	450	Racémica	benzaldehido
809	2,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	374	Racémica	paraformaldehido

50

Ejemplo 810

Fenilmetanosulfonato de 2-etil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilo

60



Se preparó como se describe para 2-[7-(fenilsulfonyl)-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-il]etanol (Ejemplo 592) a partir de fenilmetanosulfonato de 4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilo (Ejemplo 757) y bromoetano. EM m/z 388 [M + H]⁺.

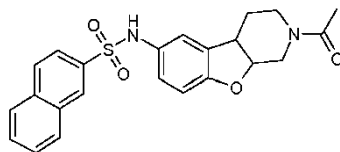
65

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos se aislaron como sales de TFA.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
810	2-etil-4a-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	388	Racémica	bromoetano
811	4a-metil-2-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il fenilmetanosulfonato	464	Racémica	(2-bromoetil)bencono
812	2-etil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	394	Racémica	bromoetano
813	2-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il 4-hidrobencenosulfonato	470	Racémica	(2-bromoetil)bencono

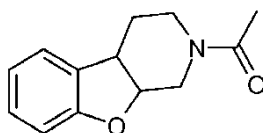
Ejemplo 814

N-(2-Acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)naftaleno-2-sulfonamida



Etapas 1

1-(3,4,4a,9a-Tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona

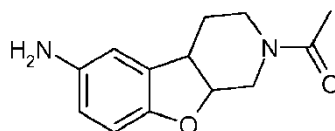


Se preparó éster terc-butílico del ácido 3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico como se describe para 7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de N-Boc-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2-bromofenol. Entonces se agitó éster terc-butílico del ácido 3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (4,5 g, 16,6 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (70 ml). El disolvente se evaporó, se añadió éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó proporcionando la amina como una sal del ácido clorhídrico.

A una mezcla de clorhidrato de 3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina (3,2 g, 15,1 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (14 g) en cloroformo (40 ml) se añadió lentamente una disolución de cloruro de acetilo (1,5 ml, 21 mmoles) en cloroformo (5 ml). Después de agitar durante 2 h se añadió otra porción de cloruro de acetilo. Después de 5 h se evaporó el disolvente. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (78 g de SiO₂) eluyendo con acetato de etilo dio 1-(3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona.

Etapas 2

1-(6-Amino-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona



Se añadió ácido nítrico (2,9 g) fumante (90 %) a 1-(3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona (2,7 g, 12,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h, se vertió en H₂O (350 ml) y el producto se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se evaporó el disolvente. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (150 g de SiO₂) eluyendo con acetato de etilo dio 1-(6-nitro-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona.

Se hidrogenó una mezcla de 1-(6-nitro-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona (600 mg) en MeOH (60 ml) durante 16 h a 10 bar usando un instrumento H-Cube[®] con un cartucho de 70 mm de 10 % de Pd-C. El disolvente se evaporó dando 1-(6-amino-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona. EM m/z 233 [M + H]⁺.

Etapa 3

N-(2-Acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)naftaleno-2-sulfonamida

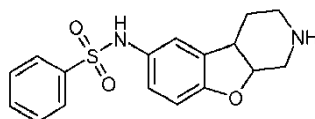
Se preparó una disolución 0,5 M de 1-(6-amino-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona (557 mg) en DCE (4,8 ml). A 1,2 ml de la disolución 0,5 M de anilina en DCM preparada anteriormente se añadió DIEA (215 µl), seguido de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (125 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y el disolvente se evaporó. Se purificó una porción del residuo por CL preparativa-EM. EM m/z 423 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
814	N-(2-acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)naftalen-2-sulfonamida	423	Racémica	naftalen-2-sulfonil clorido
815	N-(2-acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-2,5-dimetilbencenosulfonamida	401	Racémica	2,5-dimetilbencenosulfonil clorido
816	N-(2-acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-6-hidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonamida	453	Racémica	6-hidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonil clorido

Ejemplo 817

N-(1,2,3,4,4a,9a-Hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida



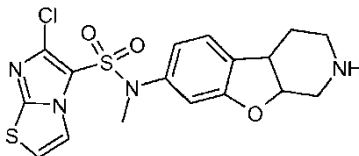
Se preparó como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 813, excepto que se usó cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo. El producto en bruto se disolvió en dioxano (500 µl) y se añadió HCl 6 M en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h y el disolvente se evaporó dando un residuo oscuro que se suspendió en DCE : MeOH 85 : 15 y a continuación se pasó a través de un tapón de gel de sílice. El disolvente se evaporó y el material resultante se purificó por CL preparativa-EM. EM m/z 331 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos en la tabla se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Salt	Material de inicio	
5	817	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	331	Racémica	TFA	bencenosulfonil clorido
10	818	6-cloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonamida	411	Racémica	HCl	6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazola-5-sulfonil clorido
15	819	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)naftalen-2-sulfonamida	381	Racémica	TFA	naftalen-2-sulfonil clorido
20	820	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-2,5-dimetilbencenosulfonamida	359	Racémica	TFA	2,5-dimetilbencenosulfonil clorido
25	821	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-4-metoxibencenosulfonamida	361	Racémica	TFA	4-metoxibencenosulfonil clorido
30	822	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-3-metoxibencenosulfonamida	361	Racémica	TFA	3-metoxibencenosulfonil clorido
35	823	4-cloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	365	Racémica	TFA	4-clorobencenosulfonil clorido
40	824	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-4-(propan-2-il)bencenosulfonamida	373	Racémica	TFA	4-(propan-2-il)bencenosulfonil clorido
45	825	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)naftalen-1-sulfonamida	381	Racémica	TFA	naftalen-1-sulfonil clorido
50	826	3-cloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	365	Racémica	TFA	3-clorobencenosulfonil clorido
55	827	3,4-dicloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	399	Racémica	TFA	3,4-diclorobencenosulfonil clorido
60	828	3,5-dicloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	399	Racémica	TFA	3,5-diclorobencenosulfonil clorido
65	829	2,3-dicloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)bencenosulfonamida	399	Racémica	TFA	2,3-diclorobencenosulfonil clorido
	830	5-cloro-N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida	435	Racémica	TFA	5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonil clorido
	831	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-1-fenilmetanesulfonamida	345	Racémica	TFA	fenilmetanesulfonil clorido
	832	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)propano-2-sulfonamida	297	Racémica	TFA	propano-2-sulfonil clorido
	833	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida	371	Racémica	TFA	1-benzofuran-2-sulfonil clorido
	834	N-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida	387	Racémica	TFA	1-benzotiofeno-2-sulfonil clorido

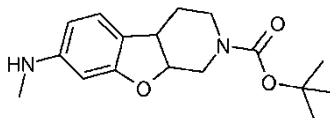
Ejemplo 835

6-Cloro-N-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il]-N-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida



Etapa 1

Éster terc-butílico del ácido 7-metilamino-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



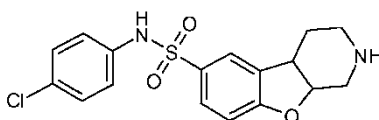
Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se disolvieron 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,5 mmoles), terc-butóxido de sodio (723 mg, 7,5 mmoles), neocuproína (52 mg, 0,25 mmoles) y yoduro de cobre (I) (290 mg, 1,5 mmoles) en DMF anhidra (20 ml). A esta mezcla se añadió una disolución 2 M de metilamina en THF (6 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con H₂O (3x). El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Etapa 2

Se disolvió N-metilánilina en bruto (200 mg, 0,8 mmoles) en DCE (7 ml) y se añadió DIEA (210 µl, 1,2 mmoles) seguido de 6-cloro-N-[1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-il]-N-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida (217 mg, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió TFA (7 ml). Después de agitar durante 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa-EM. El producto se convirtió en la sal de HCl disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 2 M en Et₂O y evaporando el disolvente. EM m/z 425 [M+H]⁺.

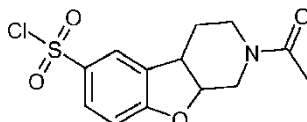
Ejemplo 836

N-(4-Clorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-sulfonamida



Etapa 1

Cloruro de 2-acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-sulfonilo



A una disolución de 1-(3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-il)-etanona (825 mg, 3,8 mmoles) y cloruro de tionilo a 0 °C se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (1,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C, durante 2 h a t.a. y se vertió sobre hielo/H₂O (75 g). La disolución se llevó a pH 7 añadiendo carbonato sódico y se extrajo con 75 ml de acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x), se separaron y el disolvente se evaporó. El cloruro de sulfonilo resultante se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapa 2

N-(4-Clorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-sulfonamida

Se preparó una disolución 0,4 M de cloruro de 2-acetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-sulfonilo

(6,8 g) en DMF (54 ml). A 1,5 ml de la disolución 0,4 M de cloruro de sulfonilo preparada anteriormente se añadió DIEA (112 μ l), seguido de 4-cloro-fenilamina (84 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en dioxano (500 μ l) y se añadió HCl 6 M en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h, a continuación se evaporó el disolvente. El residuo oscuro resultante se suspendió en DCE : MeOH 85 : 15 y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. Se evaporó el eluato y el producto resultante se purificó por CL preparativa-EM. EM m/z 365 [M + H]⁺.

5

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio	
5	836	N-(4-clorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	365	Racémica	4-cloroanilina
	837	N-(naftalen-1-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	381	Racémica	naftalen-1-amina
10	838	6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	357	Racémica	2,3-dihidro-1H-indol
	839	N-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	349	Racémica	2-fluoroanilina
15	840	N-(2-clorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	365	Racémica	2-cloroanilina
	841	N-(2-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	361	Racémica	2-metoxianilina
20	842	N-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	367	Racémica	2,3-difluoroanilina
	843	N-(3,5-diclorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	399	Racémica	3,5-dicloroanilina
25	844	N-(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	399	Racémica	2,4-dicloroanilina
	845	6-[(4-fenilpiperazin-1-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	400	Racémica	1-fenilpiperacina
30	846	N-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	349	Racémica	3-fluoroanilina
	847	N-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	349	Racémica	4-fluoroanilina
35	848	N-fenil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	331	Racémica	anilina
	849	N-ciclohexil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	337	Racémica	ciclohexanamina
40	850	N-(3-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	361	Racémica	3-metoxianilina
	851	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	363	Racémica	3-fluoro-4-metil-anilina
45	852	N-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	399	Racémica	3,4-dicloroanilina
50	853	N-(3-clorofenil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	365	Racémica	3-cloroanilina
	854	N-(4-clorobenzil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	379	Racémica	1-(4-clorofenil)metanamina
55	855	N-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	359	Racémica	2-feniletanamina
	856	6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	371	Racémica	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
60	857	N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	371	Racémica	2,3-dihidro-1H-inden-2-amina
65					

Ex. #	Nombre	MS m/z [M + H] ⁺	Estereoquími ca	Material de inicio
858	N-benzil-N-metil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-6-sulfonamida	359	Racémica	N-metil-1-fenilmetanamina
859	6-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	431	Racémica	6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline
860	6-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	377	Racémica	decahidroisoquinolina
861	6-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	399	Racémica	4-fenilpiperidina
862	1'-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-6-ilsulfonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]	427	Racémica	3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]

A continuación se proporcionan datos de RMN para un número selecto de ejemplos:

Ex. No.	Nombre	¹ H-NMR Dato (400 MHz)
30	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(CDCl ₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)
34	1-(difluorometil)-1-metil-7-[[3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 8.34 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.44 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.58 (t, J=52.6 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.70 (br.s, 3H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 6H)
35	1,1-bis(fluorometil)-7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(CDCl ₃): δ 8.12 (s, 1H), 7.85 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.70 (m, 4H), 3.26 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.5 Hz)
37	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)
40	2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}-N,N-dimetilacetamida	(DMSO-d ₆): δ 9.90 (br.s, 1H), 9.58 (br.s, 1H), 8.30 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)
50	2-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il}-N,N-dimetilacetamida	(DMSO-d ₆): δ 9.80 (br.m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.67 (q, J=6.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)
56	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(CDCl ₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (br.s, 1H), 1.13 (d, J=6.3 Hz)

Ex. No.	Nombre	¹ H-NMR Dato (400 MHz)	
5	57	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(CDCl ₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3H)
10	58	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(DMSO-d ₆): δ 10.39 (br.s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.0 Hz, 3H)
15	59	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(DMSO-d ₆): δ 10.39 (br.s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.10(d, J=6.0 Hz, 3H)
20	60	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(DMSO-d ₆): δ 10.50 (br.s, 1H), 9.55 br.s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 3H)
25	61	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2'-metil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(DMSO-d ₆): δ 10.50 (br.s, 1H), 9.55 (br.s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 3H)
30	63	7-({3-[(6-metilpiracin-2-il)oxil]fenil}sulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.49-1.65 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 2H), 4.91-4.98 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.24-7.58 (m, 7H), 8.78 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H)
35	64	7-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 2.15 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.52-7.75 (m, 5H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)
40	65	7-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.49-1.62 (m, 1 H), 2.11-2.20 (m, 1 H), 2.98 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 5.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 8.24 (dd, J = 11.8, 4.0, 2H), 7.78 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H)
45	66	7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.47-1.60 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.47-3.68 (m, 3H), 4.94-5.00 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.80-7.87 (m, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.31 (brs, 1H)
50	67	7-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.43-1.59 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.63 (m, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.43-8.56 (m, 2H), 8.77 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H)
55	68	7-[(1-metil-1 H-indol-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.37-1.52 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.40-3.62 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.83-4.94 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.78 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H)
60	69	7-(1 H-benzimidazol-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.51-1.62 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 2H), 4.96-5.01 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.60-7.77 (m, 5H), 8.73-8.85 (m, 1H), 9.52-9.62 (m, 1H)

65

Ex. No.	Nombre	¹ H-NMR Dato (400 MHz)
5 70	7-[(5-metil-2,1,3-benzotiazol-4-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.68-1.80 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 1H), 4.92-5.08 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.58-7.82 (m, 2H), 8.23-8.31 (m, 1H)
10 71	7-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.72-1.86 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.85-3.02 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 1H), 3.60-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 8.15 (m, 1H)
15 72	7-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.33-8.48 (m, 2H)
20 73	N-[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenil]acetamida	DMSO-d ₆): δ 1.48-1.58 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.81 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H), 10.49 (s, 1H)
25 79	(4aR,9aS)-7-[[3-metoxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.23 (d, J = 3.4, 6H), 1.47-1.60 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 9.21 (br s, 2H)
30 80	7-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 2.96 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.80 (s, 2H)
35 81	7-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 2.98 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.52 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.85-8.09 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 10.18 (s, 2H)
40 82	7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 2.46 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.44-7.60 (m, 1H), 7.66-7.93 (m, 3H), 8.08-8.28 (m, 2H), 9.90 (s, 2H)
45 88	6-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.44-1.60 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H)
50 472	1-(difluorometil)-7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 8.28 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.53 (M, 1H), 6.62 (t, J=52.2 Hz, 1H), 3.57 (br.s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.72 (s, 3H)
55 473	7-[(2,3-difluorofenil)sulfonil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	(CDCl ₃): δ 10.23 (br.s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.27 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.58 (m, 1H)
60 476	2-fluoro-6-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)-N,N-dimetilbenzamida	(DMSO-d ₆): δ 8.82 (br.s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.51 (m, 1H)

65

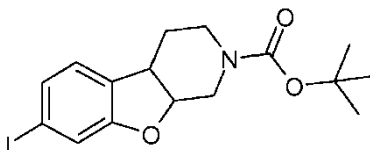
Ex. No.	Nombre	¹ H-NMR Dato (400 MHz)
5 477	2-fluoro-6-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)-N-metilbenzamida	(DMSO-d ₆): δ 8.95 (br.s, 1H), 8.62 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.56 (m, 1 H), 3.43 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.79 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.51 (m, 1H)
10 478	N-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida	(DMSO-d ₆): δ 9.66 (br.s, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.80 (d, J=4.6 Hz, 3H)
15 479	2-fluoro-N,N-dimetil-6-(1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)benzamida	(DMSO-d ₆): δ 9.45 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.79 (s, 3H)
20 549	7-[[3-(prop-2-yn-1-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.47-1.58 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 3H), 4.90-4.96 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 6H), 9.05 (br s, 2H)
25 550	2-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzonitrilo	(DMSO-d ₆): δ 1.71-1.82 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.40-7.61 (m, 6H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 1H)
30 551	4-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzonitrilo	(DMSO-d ₆): δ 1.71-1.79 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 4H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H)
35 552	3-[[3-(1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-7-ilsulfonil)fenoxi]metil]benzonitrilo	(DMSO-d ₆): δ 1.71-1.79 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 3.05-3.21 (m, 1H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.42-7.66 (m, 6H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)
40 581	7-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	(DMSO-d ₆): δ 1.28-1.38 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 4H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.47-7.58 (m, 4H), 8.78 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H)

Preparaciones

50 P01

7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

55



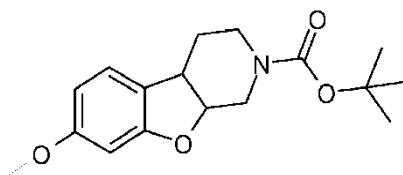
60

Etapa 1

7-Metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

65

5



10

Se añadió una disolución de DEAD (147 g, 0,34 moles) en tolueno (40 % en peso) durante 45 min a una disolución de N-boc-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina (48 g, 0,24 moles) y 2-bromo-5-metoxifenol (49 g, 0,24 moles) en THF (800 ml). La mezcla de reacción se mantuvo bajo 35 °C usando un enfriamiento con baño de agua. Después de 1 h de agitación, el disolvente se evaporó, el residuo se suspendió en 500 ml de acetato de etilo : heptano (20 : 80) y se separó por filtración. Los filtrados combinados se lavaron con 500 ml de NaOH 0,6 N y dos veces con 500 ml (H₂O) y se concentraron. La purificación en gel de sílice (600 g) eluyendo con acetato de etilo : heptano proporcionó 73 g del éter de bromo.

15

20

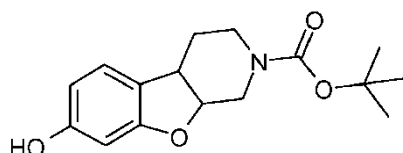
El éter de bromo (73 g) se disolvió en tolueno (3,5 l), se añadió hidruro de tributilestaño (82 g, 0,28 moles), seguido de AIBN (3 g, 0,02 moles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h y se añadió DBU (48 g, 0,32 moles) a t.a. Se añadió metil t-butil éter (1,5 l), la suspensión se pasó a través de gel de sílice y el disolvente se evaporó. La cristalización usando heptano (150 ml) y secando bajo v.d. proporcionó 33,8 g de 7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2

25

7-Hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (**P02**)

30



35

Se añadió tribromuro de boro (285 ml, 1 M, 0,285 moles) en DCM durante 45 min a una disolución de 7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (33,3 g, 0,11 moles) en DCM (1,2 l). La mezcla de reacción se mantuvo a 5-8 °C usando un enfriamiento con baño de agua. Después de 1 h de agitación se añadieron H₂O (250 ml) y NaOH (350 ml, 3 M), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (59,6 g, 0,27 moles). Después de 16 h de agitación, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con HCl 0,3 N y H₂O, y se concentró. La cristalización usando heptano y secando bajo vacío doméstico (v.d.) proporcionó 74 g del producto esperado. EM m/z 292 [M + H]⁺.

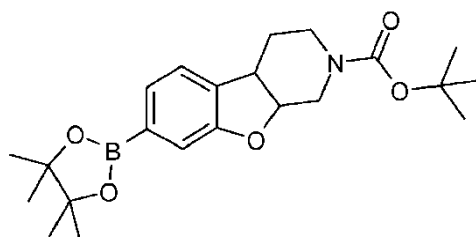
40

Etapa 3

45

7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

50



55

Se añadió una disolución de anhídrido triflico (59 g) en DCM (0,2 l) durante 30 min a una disolución fría de 7-hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (55,4 g, 0,19 moles), DMAP (11,6 g, 0,09 moles) y trietilamina (38,5 g, 0,38 moles) DCM (1,1 l). La mezcla de reacción se mantuvo a 3-6 °C usando un enfriamiento con baño de agua. Después de 30 min de agitación se añadió H₂O (250 ml), las fases se separaron, la fase orgánica se lavó dos veces con HCl 0,5 N y una vez con H₂O. Se añadieron sulfato de magnesio y DARCO G-60. La filtración del sólido seguida de evaporación y secando bajo v.d. proporcionó 74 g del triflato deseado.

60

65

Se añadieron una disolución de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio II en DCM (4,7 g, 0,17 moles), [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] y pinacolborano (32,8 g, 0,25 moles) a una disolución del triflato (74 g, 0,17 moles) en dioxano absoluto. Se añadió trietilamina, la mezcla de reacción se calentó a 98 °C durante 3 h y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1,5 l), se lavó dos veces con H₂O, una vez con disolución al 5 % de ácido cítrico, se diluyó con ACN y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. La disolución se concentró y se enfrió a -20 °C, el precipitado se recogió, se secó bajo v.d. proporcionando 42 g del 7-pinacolboronato. EM m/z 420 [M + H]⁺.

Etapa 4

7-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (20 g, 0,05 moles) en THF (0,4 l) y se añadió una disolución de cloramina T (28,1 g, 0,1 moles) en H₂O (0,2 l), seguido de una disolución de yoduro de sodio (15 g, 0,1 moles) en H₂O (0,2 l) durante 20 min. Después de 20 h de agitación se añadieron cloramina T (2,8 g, 0,01 moles) y yoduro de sodio (1,5 g, 0,01 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, el disolvente se evaporó, se añadieron acetato de etilo y H₂O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H₂O.

La purificación en gel de sílice (300 g) eluyendo con acetato de etilo : heptano (20 : 80) proporcionó 18 g del producto en bruto. La cristalización usando acetonitrilo y secando bajo v.d. proporcionó 16 g del compuesto del título (**P01**). EM m/z 402 [M + H]⁺.

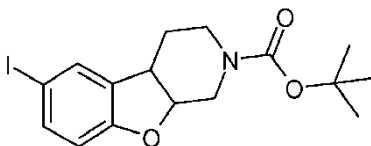
Enantiómeros de 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

P01

La separación por SFC de 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P01** sobre una columna Chiralpak AD-H (21 x 250 cm) a 35 °C y eluyendo con 30 % de MeOH: 0,1 % de dietilamina (flujo: 16 ml/min) y CO₂ (36 ml/min) dio el enantiómero 1 **P03** y el enantiómero 2 **P04** de 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

P05

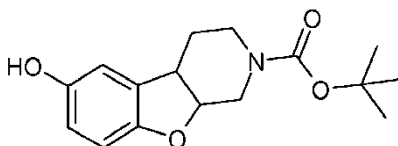
6-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Se sintetizó 6-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como se describen para 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P01** a partir de N-boc-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2-bromo-4-metoxifenol. EM m/z 402 [M + H]⁺.

P06

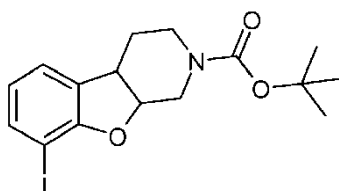
6-Hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Se sintetizó 6-hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como se describe para 7-hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de N-boc-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2-bromo-4-metoxifenol.

P07

8-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



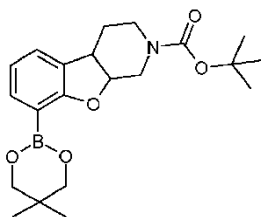
Etapa 1

8-Bromo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó como se describe para 7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de N-boc-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2,6-dibromofenol.

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 8-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se desgasificó DMA anhidro (80 ml) burbujeado con gas argón. Se suspendieron complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)/DCM (1:1) (340 mg, 0,42 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (235 mg, 0,423 mmoles), acetato de potasio (4,15 g, 42,3 mmoles) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi[1,3,2-dioxaborinanilo] (3,19 g, 14,1 mmoles) en DMA anhidro (20 ml, 200 mmoles). A esta suspensión se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 8-bromo-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (5,00 g, 14,1 mmoles) en DMA anhidro (60 ml, 600 mmoles) mediante una cánula. La reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo argón, se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con H₂O (3x). Después de agitar, la fase acuosa se separó por drenaje. A continuación, la fase de EtOAc se lavó con agua (3X), salmuera y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DCM:CH₃CN y se lavó a través de una columna de gel de sílice (80 g) usando DCM:CH₃CN 1:1 dando el producto deseado.

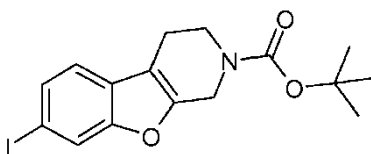
Etapa 3

8-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P07**

Se sintetizó 8-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como se describe para 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P01** a partir de 8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. EM m/z 402 [M + H]⁺.

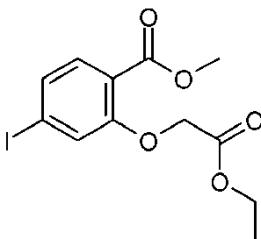
P08

7-Yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1

2-(2-Etoxi-2-oxoetoxi)-4-yodobenzoato de metilo

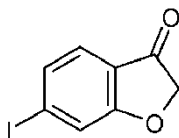


Se añadió bromoacetato de etilo (80 ml; 0,72 moles, Aldrich, 98 %) a una disolución de salicilato de 4-yodo-metilo

(200 g, 0,72 moles; 1,0 eq), carbonato de potasio (198 g, 2 eq, 1,44 moles) y yoduro de potasio (17,8g 0,107 moles 0,15 eq) en acetona bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetona. Las aguas se concentraron dando un aceite marrón oscuro y se secó bajo vacío doméstico proporcionando 241 g de 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-4-yodobenzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H).

Etapa 2

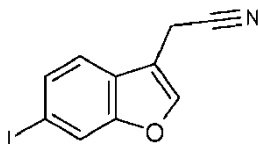
6-Yodo-1-benzofuran-3(2H)-ona



Se añadió una disolución de 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-4-yodobenzoato de metilo (241,6 g, 0,664 moles) en tolueno (500 ml) a una disolución de LHMDS en THF (1,38 l, 1,0 M; 1,33 moles; 2,0 eq) durante 1 hora 35 minutos con un baño de hielo en el lugar para mantener la temperatura a 21-25 °C. Después de 30 min de agitación, el disolvente se concentró y se añadió tolueno. La suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con tolueno (300 ml) y se secaron bajo vacío doméstico proporcionando 256 g de sólido parduzco. A continuación, este sólido se suspendió en una mezcla de H₂O (20 ml) y etanol (830 ml) y se añadieron lentejas de hidróxido sódico (166 g; 4,15 moles; 6,25 eq). Después de agitar a 80 °C durante 1,5 h, se añadió HCl 6 N (885 ml; 5,31 moles; 8,0 eq) durante 1 hora 35 minutos a 25-27 °C. Después de 50 min de agitación, la suspensión se filtró, los sólidos resultantes se recogieron en 495 ml de HCl 1 N (495 ml), H₂O (165 ml) y EtOH (205 ml). Esta disolución se calentó a 60 °C durante 30 min y a continuación se enfrió a 21 °C antes de la filtración. El sólido naranja se lavó con H₂O (150 ml) y se secó proporcionando 153 g del producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,60 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

Etapa 3

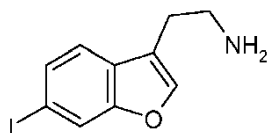
6-yodo-1-benzofurano-3-carbonitrilo



Se suspendió hidruro de sodio (37,3 g; 0,886 moles; 1,2 eq; dispersión al 60 % en peso en aceite) en hexanos (120 ml) bajo N₂. El hidruro de sodio se dejó sedimentar y los hexanos se sacaron con jeringa del matraz y se añadió THF seco (100 ml). El NaH se lavó de nuevo y se decantó el THF. Se añadió una porción fresca de THF seco (300 ml) y se añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (0,886; 1,2 eq) durante 35 min mientras que se mantenía la temperatura a 20-22 °C. A continuación se añadió una disolución de 6-yodo-1-benzofuran-3(2H)-ona (192,0 g; 0,74 moles) en THF (1,75 l) durante 35 min a 15-25 °C. Después de 30 min de agitación se añadieron HCl 6 N (750 ml), MTBE (750 ml) y H₂O (500 ml). Las fases se separaron, se añadió sulfato de sodio a la fase orgánica. Los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron. Los sólidos rojos resultantes se suspendieron en MTBE (500 ml), se lavaron cuatro veces con HCl 1 N (400 ml). El disolvente se evaporó proporcionando 214 g del producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (sa, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H).

Etapa 4

2-(6-Yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina P09



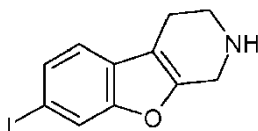
Se añadió gota a gota una disolución de diborano (1,0 M; 806 ml; 0,806 moles; 2,4 eq) en THF a una disolución de 6-yodo-1-benzofurano-3-carbonitrilo (95 g, 0,336 moles) en THF (730 ml) durante 26 min a 1,4-4,0 °C. Después de 20 h de agitación a t.a. se añadió metanol durante 15 minutos mientras que se mantenía la reacción a 18-25 °C y se evaporó el disolvente. El líquido naranja restante se recogió en HCl 3 N en MeOH (417 ml; 1,25 moles; 3,72 eq), se agitó durante 20 h a 30 °C y 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en MTBE (450 ml). Después de agitar durante 1,5 h, la disolución se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (40 ml) y se secaron bajo vacío doméstico proporcionando 80,9 g del producto del título como una sal del ácido clorhídrico.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,06 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 7,46 (da, 1H), 7,61 (da, 1H), 7,68 (sa, 1H), 7,91 (sa, 1H).

Etapa 5

5 7-Yodo-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

10



15 Se añadió paraformaldehído (8,9 g, 0,297 moles) a una disolución de clorhidrato de 2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina (80 g; 0,247 moles) en HCl 1 N (500 ml) bajo N_2 . Después de 2 h de agitación a 70 °C, se añadió otra porción de paraformaldehído (740 mg). La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró, el sólido resultante se lavó con HCl 1 N (100 ml), se secó durante la noche bajo vacío doméstico proporcionando 76,7 g del producto del título como sal del ácido clorhídrico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (ta, 2H), 2,92 (ta, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 10,04 (sa, 2H).

20 Etapa 6

7-Yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P08**

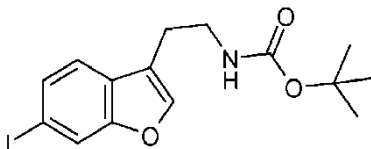
25 Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (50,4 g, 0,27 moles) a una disolución de clorhidrato de 6-yodo-1-benzofuran-3(2H)-ona (75 g, 0,23 moles) y trietilamina (68 ml, 0,46 moles; 2,0 eq.) en cloroformo (460 ml). Después de 1 h de agitación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexano : acetato de etilo (95 : 5) y hexano : acetato de etilo (90 : 10). 68,7 g del producto del título. EM m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

P10

30

[2-(6-Yodo-1-benzofuran-3-il)etil]carbamato de terc-butilo

35



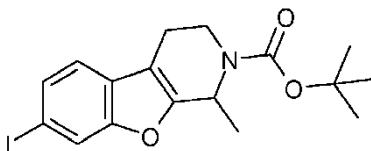
40 Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de clorhidrato de 2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina. EM m/z 332 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 2,85 (t, 2H), 3,43 (q, 2H), 4,62 (sa, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H).

P11

45

7-Yodo-1-metil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

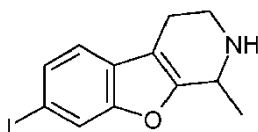
50



55 Etapa 1

7-Yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

60



65 Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina usando acetaldehído. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (d, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (dd,

1H), 8,07 (d, 1H), 9,58 (sa, 1H), 10,02 (sa, 1H).

Etapas 2

5 7-Yodo-1-metil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P11**

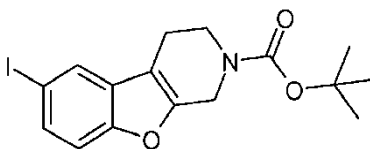
Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina a partir de 7-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina. EM m/z 414 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (d, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,59 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,36 (da, 1H), 5,23 (da, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,79 (s, 1H).

10

P12

6-Yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

15



20

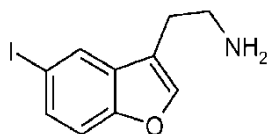
Se sintetizó como se describe para 6-yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo usando 2-(5-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina. EM m/z 400 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (s, 9H), 2,54 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

25

P13

2-(5-Yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina

30



35

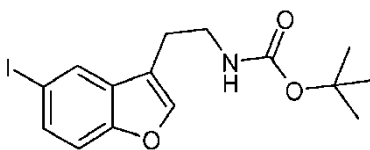
Se sintetizó como se describe para 2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina usando 2-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,91 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,11 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,09 (sa, 2H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

40

P14

[2-(5-Yodo-1-benzofuran-3-il)etil]carbamato de terc-butilo

45



50

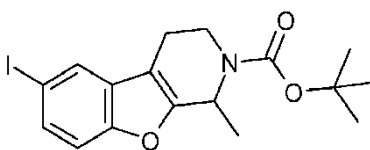
Se sintetizó como se describe para [2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etil]carbamato de terc-butilo usando 2-(5-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 2,84 (t, 1H), 3,43 (q, 2H), 4,62 (sa, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

55

P15

6-Yodo-1-metil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

60



65

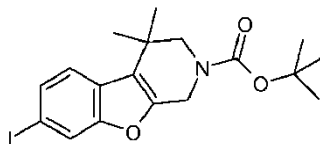
Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-1-metil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de 6-yodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina. EM m/z 414 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 2,57 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,21 (m,

1H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

P20

5 7-Yodo-4,4-dimetil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

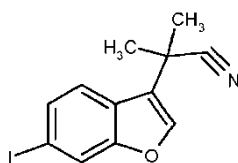
10



Etapa 1

15 2-(6-Yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propionitrilo

20



25

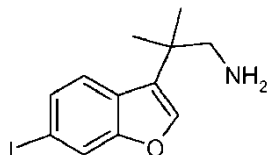
A una disolución de (6-yodo-benzofuran-3-il)-acetonitrilo (1,42 g, 5,02 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) a -50 °C se añadió hexametildisilazida de litio (disolución 1,03 M, 10 ml, 10,3 mmoles, la mezcla viró a verde). La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 minutos y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (2 ml, 30 mmoles) y se dejó que la mezcla se calentara lentamente. Después de 3 h (la temp. fue a continuación 0 °C), la mezcla se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Después de secar, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por ISCO (columna de 80 g, hexano con 7,5 % de acetato de etilo). Se obtuvo 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propionitrilo como un jarabe (1,32 g).

30

Etapa 2

35 2-(6-Yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propilamina **P21**

40



45 Se sintetizó como se describe para 2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etanamina usando 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propionitrilo como material de partida.

Etapa 3

50 7-Yodo-4,4-dimetil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P20**

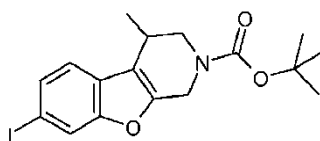
Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo usando 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propilamina como material de partida. EM m/z 372 $[M - tBu + H]^+$

55

P26

Éster terc-butílico del ácido 7-yodo-4-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

60

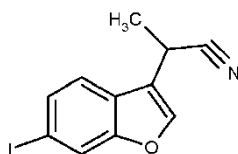


Etapa 1

65

2-(6-Yodo-benzofuran-3-il)-propionitrilo

5



10

A una disolución de (6-yodo-benzofuran-3-il)-acetonitrilo (1 g, 4 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió hexametildisilazida de litio (disolución 1,03 M, 10 ml). La mezcla se agitó a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,30 ml, 4,8 mmoles) y se dejó que la mezcla se calentara lentamente. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Después de secar, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por ISCO (7,5 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-propionitrilo (547 mg, 52 %). P.f. $71-72\text{ }^{\circ}\text{C}$; EM m/z: 298 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 7-yodo-4-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico **P26**

20

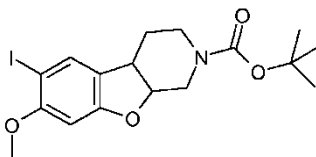
Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-4,4-dimetil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo usando 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-propionitrilo 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-2-metil-propilamina.

P22

25

Éster terc-butílico del ácido (6-yodo-7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

30



35

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-metoxi-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (500 mg, 2 mmoles) en metanol (7 ml, 200 mmoles) se añadió gota a gota una disolución de monoclóruo de yodo (340 mg, 2,1 mmoles) en 5 ml de metanol a TA. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de 18 h, el disolvente se eliminó y la mezcla de reacción en bruto se trató con 50 ml de acetonitrilo, dicarbonato de di-terc-butilo (0,5 ml) y 10 mg de DMAP (10 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de 18 h, el disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en ISCO (hexano: EtOAc 70:30) que se obtuvo como un jarabe (321 mg, 45 %). EM m/z 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$

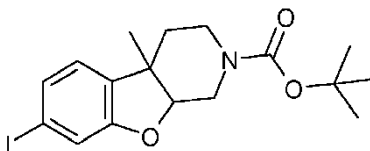
40

P23

45

7-Yodo-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

50

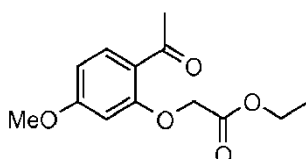


Etapa 1

55

Éster etílico del ácido (2-acetil-5-metoxi-fenoxi)-acético

60



65

A un matraz redondo se añadió etanona, 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-etanona (40,01 g, 0,241 moles), bromoacetato de etilo (28,17 ml, 0,2540 moles), carbonato de potasio (69,6 g, 0,504 moles) y N,N-dimetilformamida (200 ml, 2 moles). La reacción se calentó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h antes de enfriarse hasta ta durante la noche. La reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con éter etílico (dos veces). Los extractos combinados de éter se secaron, se

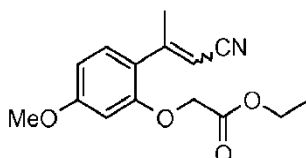
filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituró en hexanos, se filtró y se secó. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapa 2

5

Éster etílico del ácido [2-(2-ciano-1-metil-vinil)-5-metoxi-fenoxi]-acético

10



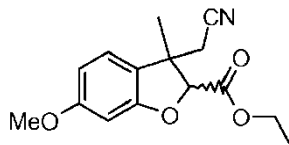
15 A una suspensión de hidruro de sodio se añadió disp. al 60 % en aceite mineral (7,44 g, 0,186 moles) en tetrahidrofurano (200 ml, 2 moles) y una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (30,0 ml, 0,186 moles) en THF (50 ml) lentamente, se liberó hidrógeno. Después de la adición y 10 minutos a TA, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una mezcla de éster etílico del ácido (2-acetil-5-metoxi-fenoxi)-acético (44,6 g, 0,177 moles) en tetrahidrofurano (150 ml). Después de 2 h a 0 °C, la reacción se transfirió a hielo/agua y se extrajo con éter dietílico.

20 La fase de éter se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapa 3

25 Éster etílico del ácido 3-ciano-6-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico

30

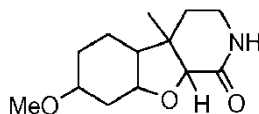


35 A una mezcla de éster etílico del ácido [2-(2-ciano-1-metil-vinil)-5-metoxi-fenoxi]-acético (39 g, 0,14 moles), separada en 6 tubos con 6,5 g en cada uno, se añadió etanol (7 ml, 0,1 moles) y a continuación se añadió lentamente hidruro de sodio (15 mg, 0,38 mmoles, 60 % en aceite mineral) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Las mezclas de reacción se enfriaron a TA, se transfirieron a hielo y se extrajeron con éter dietílico. Las fases de éter se lavaron con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando un aceite marrón. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapa 4

7-Metoxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro-2Hbenzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-1-ona

45



50 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-ciano-6-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (33,53 g, 0,1283 moles), dióxido de platino (250 mg, 0,0011 moles) y ácido acético (50 ml, 0,9 moles) se hidrogenó en un agitador Parr a 55 psi durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (300 g) y eluyendo primero con acetato de etilo y luego 10 % de metanol/ DCM. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

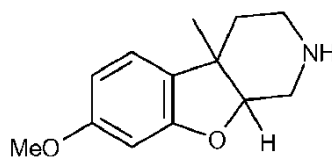
55

Etapa 5

60 7-Metoxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina

65

5



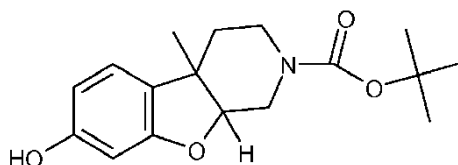
10

A una disolución de 7-metoxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro-2Hbenzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-1-ona (1,0 g, 4,30 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió lentamente 1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 30 min de agitación se añadió otra porción de 1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se transfirió a hielo, se añadió HCl acuoso 6 N, seguido de acetato de etilo. La fase acuosa se basificó añadiendo NaOH y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó proporcionando un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

15 Etapa 6

7-Hidroxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

20



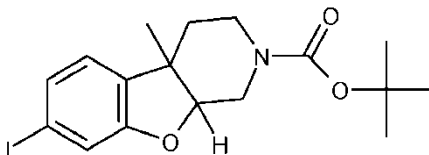
25

Se sintetizó como se describe para 7-hidroxi-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de 7-metoxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina.

30 Etapa 7

7-Yodo-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **P23**

35



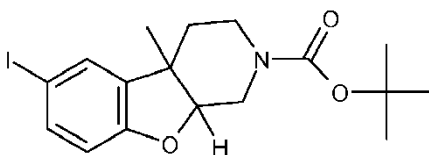
40

Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de 7-hidroxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. EM m/z 360 [M - tBu + H]⁺.

45 **P24**

6-Yodo-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

50



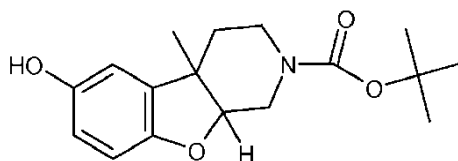
55

Se sintetizó como se describe para el 7-yodo-4a-metil-3,4,4a,9a tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo a partir de 6-hidroxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. EM m/z 360 [M-tBu + H]⁺.

60 **P25**

6-Hidroxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

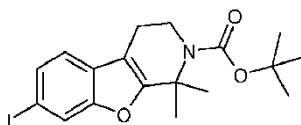
65



Se sintetizó como se describe para 7-hidroxi-4a-metil-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y como se describe en J. Med. Chem., 1989, 32, 2221-2226 a partir de 1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-etanona. EM m/z 250 [M - tBu + H]⁺.

P30

7-Yodo-1,1-dimetil-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1

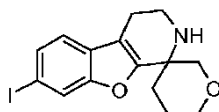
A una disolución de 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-etilamina (4,20 g, 14,63 mmoles) en metanol (60,0 ml, 1,48 moles) se añadió acetona (1,63 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 días el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de TFA (7,0 ml) y DCE (70,0 ml) y se calentó a reflujo. Después de 20 h la mezcla de reacción se enfrió y se basificó con NaOH ac. 5 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH proporcionando 7-yodo-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-c]piridina como un sólido blanquecino. P.f. 97-98 °C; EM m/z 328 [M + H]⁺.

Etapa 2

A una disolución de 7-yodo-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina (0,420 g, 1,28 mmoles) en THF (10,0 ml) se añadió agua (10,0 ml), bicarbonato sódico (0,647 g, 7,70 mmoles), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (0,420 g, 1,92 mmoles). Después de 16 h de agitación, la disolución se concentró y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó dando el producto del título. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. EM m/z 449 [M + H]⁺.

A01

7-Yodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano]



Se calentó una disolución de 2-(6-yodo-benzofuran-3-il)-etilamina (1,00 g, 3,48 mmoles) y dihidro-pirano-3-ona (1,05 g, 10,4 mmoles) en ácido trifluoroacético (4,00 ml) a 80 °C durante 15 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió NaOH acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con DCM. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH proporcionando el producto del título. P.f. 131-137 °C dec.; EM m/z 370 [M + H]⁺.

La separación quiral de 7-yodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-pirano] **A01** se realizó usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general. Se obtuvieron el enantiómero 1 **A02**, EM m/z 370 [M + H]⁺ y el enantiómero 2 **A03**, EM m/z 370 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos en la tabla se prepararon como se describe por el procedimiento de síntesis anterior. Se obtuvieron enantiómeros usando cromatografía SFC sobre una columna quiral como se describe en el método general y a partir de la mezcla de estereoisómeros correspondiente.

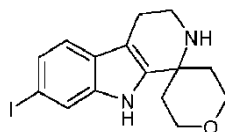
Prep	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Andamiaje	Material de inicio
5	A04	7-iodo-3,4-dihidro-2H-spiro[1 - benzofuro[2,3-c]piridina-1,1'-ciclobutano]		P09	ciclobutanona
	A05	7-iodo-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-oxetano]		P09	oxetan-3-ona
10	A06	1-etil-7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		P09	butan-2-ona
	A07	7-iodo-3,4-dihidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,1'-ciclopentano]		P09	ciclopentanona
	A08	1-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		P09	1-ciclopropiletanona
20	A09	7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	racémica	P09	dihidrofuran-3(2H)-ona
	A10	7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	enantiómero 1	P09	dihidrofuran-3(2H)-ona
25	A11	7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	enantiómero 2	P09	dihidrofuran-3(2H)-ona
	A12	7-iodo-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		P09	1-metoxipropan-2-ona
	A13	1-(etoximetil)-7-iodo-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		P09	1,1,2-trietoxietano
35	A14	7-iodo-1-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina		P09	1-metoxipropan-2-ona
	A15	1-(difluorometil)-7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	racémica	P09	1,1-difluoropropan-2-ona
40	A16	1-(difluorometil)-7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	enantiómero 1	P09	1,1-difluoropropan-2-ona
	A17	1-(difluorometil)-7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	enantiómero 2	P09	1,1-difluoropropan-2-ona
50	A18	1,1-bis(fluorometil)-7-iodo-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	Racémica	P09	1,3-difluoropropan-2-ona
	A19	7-iodo-1-metil-1-(2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	Racémica	P09	4-metilpentan-2-ona
60	A20	7-iodo-1-metil-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	Racémica	P09	1,1,1-trifluoropropan-2-ona
	A21	7-iodo-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	Racémica	P09	dihidrofuran-3(2H)-ona
65					

Prep	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Andamiaje	Material de inicio	
5	A22	7-iodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-tiopiran]	386		P09	tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona
10	A23	7-iodo-1,1-bis(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	388		P09	1,3-dimetoxipropan-2-ona
15	A24	7-iodo-4,4-dimetil-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	398		P09	tetrahydro-4H-piran-4-ona
20	A25	2-(7-iodo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	399	Racémica	P09	N,N-dimetil-3-oxobutanamida
25	A26	1-(7-iodo-3,4-dihidro-1'H,2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piperidin]-1'-il)etanona	411		P09	1-acetilpiperidin-4-ona
30	A27	6-iodo-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	328		P13	propan-2-ona
35	A28	7-iodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]	370	Racémica	P09	tetrahydro-4H-piran-4-ona
40	A29	7-iodo-4,4-dimetil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina	412	Racémica	P21	tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehyde
45	A30	7-iodo-4,4-dimetil-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	384	Racémica	P21	dihidrofuran-3(2H)-ona
50	A31	6-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	356	Racémica	P13	dihidrofuran-3(2H)-ona

A32

7-Yodo-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidroespiro[beta-carbolin-1,4'-pirano]

45



50 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido [2-(6-yodo-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (500,0 mg, 1,294 mmoles) en una mezcla de DCE (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) durante 10 min. Se añadió tetrahydro-4H-piran-4-ona (360,0 ul, 3,88 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una hora, a continuación a 50 °C durante dos horas y finalmente a 60 °C durante una hora. A continuación se concentró la disolución de reacción y el producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 369 [M + H]⁺.

55

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe directamente anteriormente.

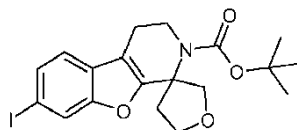
60

65

Preparación	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺	Material de inicio
A32	7-iodo-2,2',3,3',4,5',6',9-octahidrospiro[beta-carbolina-1,4'-piran]	369	tetrahidro-4H-piran-4-ona
A33	7-iodo-2,3,4,5',6',9-hexahidro-4'H-spiro[beta-carbolina-1,3'-piran]	369	tetrahidro-4H-piran-3-ona
A34	7-iodo-2,3,4,4',5',9-hexahidrospiro[beta-carbolina-1,3'-furan]	355	dihidrofuran-3(2H)-ona

B01

7-Yodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano]-2-carboxilato de terc-butilo, enantiómero 2



A una disolución de 7-yodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridin-1,3'-furano] (790 mg, 2,2 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (12 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,67 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,28 ml, 5,56 mmoles). Después de 1 h de agitación a 80 °C se añadió otra porción de dicarbonato de di-terc-butilo (1,28 ml, 5,56 mmoles). Después de 3 h de agitación a 80 °C, la reacción se concentró. El producto en bruto se suspendió en una mezcla de DCM (14 ml) y una disolución de DMAP en H₂O (0,05 M, 10 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. Se eliminó la fase acuosa, la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (2x), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró dando un sólido de color tostado. EM m/z 477,90 [M + Na]⁺.

Los siguientes ejemplos en la tabla se prepararon como se describe en el procedimiento de síntesis anterior. Los enantiómeros **B16** y **B17** se obtuvieron a partir de la preparación B15 usando cromatografía SFC sobre una columna quiral según el método general.

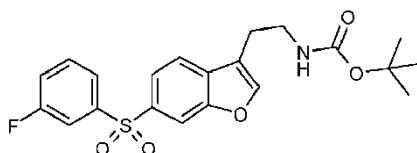
Preparación	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
B01	tert-butil (1R)-7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]-2-carboxilato	456	enantiómero 2	A11
B02	tert-butil (1S)-7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]-2-carboxilato	456	enantiómero 1	A10
B03	tert-butil 7-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]-2-carboxilato	456	racémica	A09
B04	tert-butil 7-iodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]-2-carboxilato	470	enantiómero 1	A02
B05	tert-butil 7-iodo-3,4,5',6'-tetrahidro-2H,4'H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-piran]-2-carboxilato	470	enantiómero 2	A03
B06	tert-butil 7-iodo-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]-2-carboxilato	470		A37
B07	tert-butil 6-iodo-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]-2-carboxilato	456	racémica	A31
B08	tert-butil 7-iodo-4,4-dimetil-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,4'-piran]-2-carboxilato	498	racémica	A24

5	Preparación	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Material de inicio
	B15	tert-butil 7-iodo-4,5',6',9-tetrahidro-4'H-spiro[beta-carbolina-1,3'-piran]-2(3H)-carboxilato	469	racémica	A33
10	B16	tert-butil 7-iodo-4,5',6',9-tetrahidro-4'H-spiro[beta-carbolina-1,3'-piran]-2(3H)-carboxilato	469	enantiómero 1	B15
15	B17	tert-butil 7-iodo-4,5',6',9-tetrahidro-4'H-spiro[beta-carbolina-1,3'-piran]-2(3H)-carboxilato	469	enantiómero 2	B15

B09

Éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-benzofuran-3-il]-etil}-carbámico

20



25

Se sintetizó como se describe para éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico a partir de [2-(6-yodo-1-benzofuran-3-il)etil]carbamato de terc-butilo y se purificó usando CL preparativa-EM. EM m/z 420 [M + H]⁺.

30

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe directamente anteriormente.

35

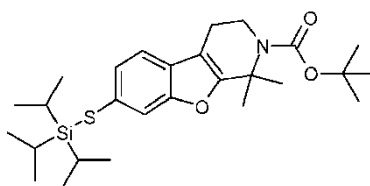
Prep	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Andamiaje	Material de inicio
B09	tert-butil (2-{6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato	420	P10	3-fluorobencenetiol
B10	tert-butil (2-{5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato	420	P14	3-fluorobencenetiol
B11	tert-butil (2-{6-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato	436	P10	3-clorobencenetiol
B12	tert-butil (2-{5-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-benzofuran-3-il}etil)carbamato	436	P14	3-clorobencenetiol
B13	tert-butil {2-[6-(fenilsulfonil)-1-benzofuran-3-il]etil}carbamato	402	P10	bencenetiol
B14	tert-butil (2-{6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)carbamato	419	[2-(6-Iodo-1H-indol-3-il)-etil]-ácido carbámico tert-butílico ester	3-fluorobencenetiol

60

C01

Éster terc-butílico del ácido 1,1-dimetil-7-triisopropilsilanilsulfanil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

65



5
10
15
20

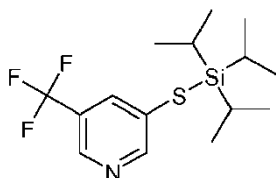
Se burbujeó dioxano anhidro con argón durante 1 h antes de usarse. Se disolvió triisopropilsilanotiol (4,00 ml, 18,6 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (15 ml) y se añadió lentamente una disolución de hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M, 17,7 ml, 17,7 mmoles). La reacción se agitó durante 2,5 h. Se añadió una porción de la disolución de triisopropilsilanotiolato de litio (15,4 ml, 7,70 mmoles) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 7-yodo-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (3,00 g, 7,02 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,81 g, 0,70 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con hexano anhidro, se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró dando 4,48 g de éster terc-butílico del ácido 1,1-dimetil-7-triisopropilsilanilsulfanil-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico. Este producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 490 [M + H]⁺.

Los siguientes ejemplos en la tabla se prepararon como se describe en el procedimiento de síntesis anterior.

Prep	Nombre	MS m/z	Estereoquímica	Material de inicio
C01	tert-butil 1,1-dimetil-7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	434 [M-tBu+H] ⁺		P30
C02	tert-butil 7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	486 [M+Na] ⁺	racemato	P01
C03	tert-butil 7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	464 [M+Na] ⁺	enantiómero 1	P03
C04	tert-butil 7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	464 [M+Na] ⁺	enantiómero 2	P04
C05	tert-butil 4a-metil-7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	500 [M+Na] ⁺		P23
C06	tert-butil 7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	447 [M-Me+H] ⁺		P08
C07	tert-butil 6-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	447 [M-Me+H] ⁺		P12
C08	tert-butil 4,4-dimetil-7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato			P20
C09	4,4-dimetil-7-[(triopropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4',5'-tetrahidro-2H-spiro[1-benzofuro[2,3-c]piridina-1,3'-furan]	446 [M+H] ⁺		A21

SM01

3-Trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-piridina



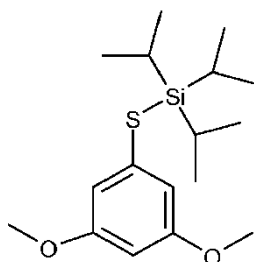
Se burbujeó tolueno anhidro con argón durante 1 h antes de usarse. Se introdujeron acetato de paladio (0,050 g, 0,22 mmoles), trifenilfosfina (0,255 g, 0,973 mmoles), carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmoles) y 3-bromo-5-trifluorometil-piridina (1,00 g, 4,42 mmoles) en un matraz redondo de 50 ml bajo argón. Se añadieron tolueno (10 ml) y triisopropilsilanotiol (1,23 ml, 5,75 mmoles). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró proporcionando 3-trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-piridina, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe inmediatamente anteriormente.

Preparación	Nombre químico	Material de inicio
SM02	(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfanil)(triopropan-2-il)silano	5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina
SM03	[(3,5-difluoro-2-metoxifenil)sulfanil](triopropan-2-il)silano	1-bromo-3,5-difluoro-2-metoxibenceno
SM04	[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)sulfanil](triopropan-2-il)silano	4-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole

SM05

(3,5-Dimetoxi-fenilsulfanil)-triisopropil-silano



A una disolución de triisopropilsilanotiol (0,49 g, 2,6 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml, 60 mmoles) se añadió hidruro de litio (23 mg, 2,9 mmoles). Después de 10 minutos, se añadieron 1-bromo-3,5-dimetoxi-benceno (500 mg, 2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (270 mg, 0,23 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 40 g) eluyendo con hexanos: DCM (3 : 1) proporcionando el producto del título.

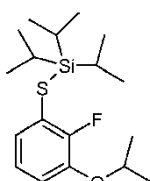
SM06

[(2,3-Difluorofenil)sulfanil](triopropan-2-il)silano

Se preparó como se describe para (1,2-dimetoxi-fenilsulfanil)-triisopropil-silano a partir de 1,2-difluoro-3-yodobenceno.

SM07

2-Fluoro-3-isopropoxi-fenilsulfanil)-triisopropil-silano



Se añadió triisopropilsilanotiol (1,10 ml, 5,15 mmoles) a una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-isopropoxi-benceno (1,00 g, 4,29 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (98,2 mg, 0,107 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (65 mg, 0,11 mmoles) y una disolución de hexametildisilazida de litio (1,2 equivalentes) en tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de alúmina y se eluyó con éter dietílico. El disolvente

se evaporó y el producto resultante (996 mg) se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

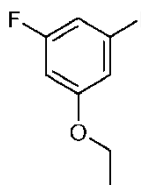
Los siguientes ejemplos en la tabla se prepararon como se describe en los procedimientos de síntesis anteriores.

Preparación	Nombre químico	Material de inicio
SM07	{{[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]sulfanil}(triopropan-2-il)silano	1-Bromo-2-fluoro-3-isopropoxibenceno
SM08	{{[3-(benziloxi)-5-fluorofenil]sulfanil}(triopropan-2-il)silano	1-(benziloxi)-3-bromo-5-fluorobenceno
SM09	{{[(2E,4Z)-4-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)hepta-2,4,6-trien-3-il]sulfanil}(triopropan-2-il)silano	4-({[(3Z,5E)-5-bromo-4-fluorohepta-1,3,5-trien-3-il]oxi}metil)tetrahidro-2H-piran
SM10	{{[(2E,4Z)-4-cloro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)hepta-2,4,6-trien-3-il]sulfanil}(triopropan-2-il)silano	4-({[(3Z,5E)-5-bromo-4-clorohepta-1,3,5-trien-3-il]oxi}metil)tetrahidro-2H-piran

Los procedimientos anteriores se encontraron en o se adaptaron de las siguientes referencias: Adv. Synth. Catal., 2005, 47, 313-319 (bromuros de arilo); J. Am. Chem. Soc. Comm., 2006, 128, 2180-2181; y documento WO 03/004501 A2.

SM11

1-Fluoro-3-yodo-5-etoxibenceno



Se disolvió ácido (3-etoxi-5-fluorofenil)borónico (2,5 g, 0,014 moles) en THF (30 ml) y se añadió una disolución de yoduro de sodio (4,1 g, 0,028 moles) en H₂O (15 ml), seguido de una disolución de cloramina T (7,8 g, 0,1 moles) en H₂O (15 ml). Después de 20 h de agitación, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se trituroó con hexanos (3x) y las fases de hexanos se combinaron. El disolvente se evaporó dando 1-fluoro-3-yodo-5-etoxibenceno como un aceite naranja. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

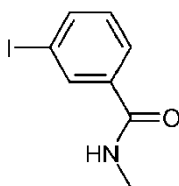
Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe inmediatamente anteriormente.

Preparación	Nombre químico	Material de inicio
SM11	1-etoxi-3-fluoro-5-iodobenceno	(3-etoxi-5-fluorofenil)ácido borónico
SM12	2-fluoro-1-iodo-3-metoxibenceno	(2-fluoro-3-metoxifenil)ácido borónico
SM13	1-iodo-2-(propan-2-iloxi)benceno	[2-(propan-2-iloxi)fenil]ácido borónico
SM14	1-fluoro-3-iodo-5-metoxibenceno	(3-fluoro-5-metoxifenil)ácido borónico
SM15	1-fluoro-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno	[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]ácido borónico
SM16	1-fluoro-3-iodo-5-(2-metilpropoxi)benceno	[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]ácido borónico
SM17	1-iodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno	[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]ácido borónico
SM18	1-fluoro-3-iodo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno	[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]ácido borónico

SM19

3-Yodo-N-metilbenzamida

5



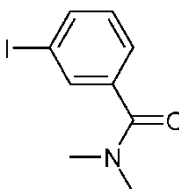
10 A una disolución de ácido 3-yodobenzoico (1,5 g, 6 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió 1,1'-
 carbonildiimidazol (1,2 g, 7,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno
 durante 1 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de metilamina en THF (2 M,
 6 ml, 10 mmoles). La reacción se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se transfirió a una disolución de cloruro
 de amonio saturado (200 ml) frío. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando el
 compuesto del título como un sólido blanco, P.f. 94-97 °C.

15

SM20

3-Yodo-N,N-dimetilbenzamida

20



25

30 Se añadió EDCl (1,3 g, 6,6 mmoles) a una disolución de dimetilamina en THF (2 M, 6 ml, 10 mmoles) y ácido 3-
 yodobenzoico (1,5 g, 6 mmoles). Después de 18 h de agitación, la reacción se transfirió a agua, y a continuación se
 extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó
 proporcionando el producto como un aceite transparente viscoso. El producto se usó en la siguiente etapa de
 reacción sin más purificación. EM m/z: 276 [M + H]⁺.

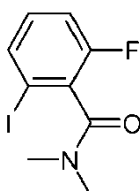
30

35

SM21

2-Fluoro-6-yodo-N,N-dimetilbenzamida

40



45

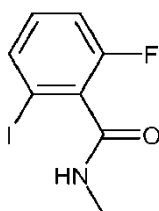
50 Se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoro-6-yodobenzoilo 1,0 ml, 6,9 mmoles, a una disolución de dimetilamina en
 THF (2,0 M 7,0 ml, 10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y a continuación se transfirió a agua.
 La suspensión resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido
 amarillo pálido. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. P.f. 86-89 °C.

50

SM22

2-Fluoro-6-yodo-N-metilbenzamida

55



60

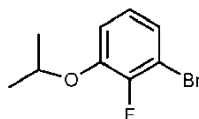
Como se describe para 2-fluoro-6-yodo-N,N-dimetilbenzamida **SM21**, P.f. 190-193 °C.

65

SM23

1-Bromo-2-fluoro-3-isopropoxi-benceno

5



10 A una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-fenol (2 g, 10 mmoles) y carbonato de cesio (10 g, 40 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 2-bromopropano (4 ml, 50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y se eluyó con acetato de etilo. La disolución resultante se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y eluyendo con hexanos: EtOAc (1:1) proporcionando el producto del título (1,7 g).

SM24

15

1-(Benciloxi)-3-bromo-5-fluorobenceno

20 Se preparó como se describe para 1-bromo-2-fluoro-3-isopropoxi-benceno **SM23** usando 3-bromo-5-fluorofenol y bromuro de bencilo.

SM25

20

4-(3-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)tetrahidropirano

25 Se preparó como se describe para 1-bromo-2-fluoro-3-isopropoxi-benceno **SM23** a partir de 3-bromo-2-fluorofenol y 4-bromometiltetrahidropirano. EM m/z: 290 [M + H]⁺.

SM26

30

4-(3-Bromo-2-cloro-fenoximetil)tetrahidropirano

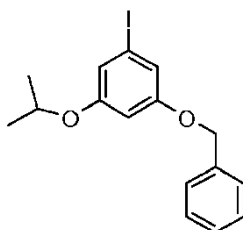
Se preparó como se describe para 4-(3-bromo-2-fluoro-fenoximetil)tetrahidropirano **SM25** usando 3-bromo-2-clorofenol

35

SM27

1-Benciloxi-3-yodo-5-isopropoxi-benceno

40



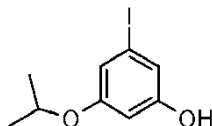
45

Etapa1

50

3-Yodo-5-isopropoxifenol

55



60 Una mezcla de 5-yodo-benceno-1,3-diol (2 g, 8 mmoles), 2-bromopropano (0,88 ml, 9,3 mmoles) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,3 mmoles) en DMF (15 ml, 190 mmoles) se agitó a 65 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a TA y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO y eluyendo con hexanos: EtOAc (4:1) proporcionando el producto del título (841 mg). EM m/z: 279 [M + H]⁺.

65

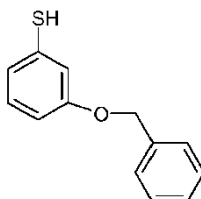
Etapa 2

1-Benciloxi-3-yodo-5-isopropoxi-benceno

Una disolución de 3-yodo-5-isopropoxi-fenol (840 mg, 3,0 mmoles), bromuro de bencilo (0,4 ml, 3,3 mmoles) y carbonato de potasio (830 mg, 6,0 mmoles) en DMF (15 ml, 190 mmoles) se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO y eluyendo con hexanos: EtOAc (4:1) proporcionando el producto del título **SM27** (895 mg). EM m/z: 369 [M + H]⁺.

SM28

10 3-Benciloxi-benzenotiol



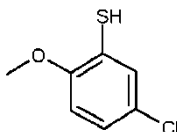
20 Se disolvió 3-benciloxianilina (2,06 g, 10,3 mmoles) en agua (40 ml) y HCl concentrado (8 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió disolución de nitrito de sodio (778 mg, 11,3 mmoles) en agua (10 ml). Después de 15 min de agitación a 0 °C, la mezcla se añadió a una disolución de etilantato de potasio (3,1 g, 20 mmoles) en agua (10 ml), y se calentó a 65 °C durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N y agua, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió hidróxido potásico (2 g, 40 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado, y a continuación se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe inmediatamente anteriormente.

Preparación	Nombre químico	Material de inicio
SM29	3-(benciloxi)-5-metoxibenzenotiol	3-(benciloxi)-5-metoxianilina
SM30	3-(benciloxi)-2-metilbenzenotiol	3-(benciloxi)-2-metil-anilina

SM31

5-Cloro-2-metoxi-benzenotiol



50 Se disolvieron cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (1,0 g, 4,1 mmoles) y trifetilfosfina (3,81 g, 14,5 mmoles) en THF (10 ml). Se añadió agua (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre NaOH acuoso 2 N y éter dietílico. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado y a continuación se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó proporcionando el producto deseado (690 mg), que se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. EM m/z: 175 [M + H]⁺.

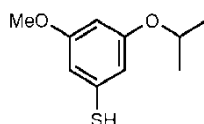
Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe directamente anteriormente.

65

Preparación	Nombre químico	Material de inicio
SM32	2,1,3-benzoxadiazole-4-tiol	2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonil cloride
SM33	3-cloro-2-fluorobencenetioli	3-cloro-2-fluorobencenosulfonil cloride
SM34	1-metil-1 H-indole-7-tiol	1-metil-1 H-indole-7-sulfonil cloride
SM35	N-(3-sulfanilfenil)acetamida	3-(acetilamino)bencenosulfonil cloride
SM36	2,1,3-benzotiadiazole-4-tiol	2,1,3-benzotiadiazole-4-sulfonil cloride
SM37	3-(1H-tetrazol-1-il)bencenetioli	3-(1H-tetrazol-1-il)bencenosulfonil cloride
SM38	5-metil-2,1,3-benzotiadiazole-4-tiol	5-metil-2,1,3-benzotiadiazole-4-sulfonil cloride

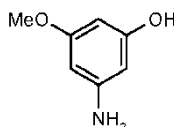
SM39

3-Isopropoxi-5-metoxi-bencenetioli



Etapa 1

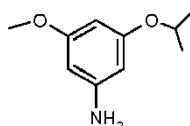
3-Amino-5-metoxifenol



Se disolvieron 3,5-dimetoxianilina (9,97 g, 65,1 mmoles) y metilmercapturo de sodio (9,1 g, 130 mmoles) en *N*-metilpirrolidinona (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y Na₂HPO₄ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de EtOAc/hexanos proporcionando 3-amino-5-metoxifenol (5,44 g). EM m/z: 140 [M + H]⁺.

Etapa 2

3-Isopropoxi-5-metoxianilina



A una disolución de 3-amino-5-metoxifenol (5,44 g, 39,1 mmoles), alcohol isopropílico (3,6 ml, 47 mmoles) y trifetilfosfina (12,0 g, 47 mmoles) en THF se añadió azodicarboxilato de dietilo (7,4 ml, 47 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc/hexanos proporcionando el compuesto del título (4,13 g). EM m/z: 182 [M + H]⁺.

Etapa 3

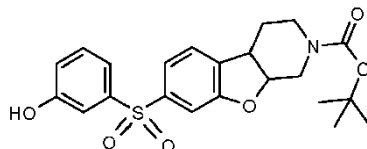
3-Isopropoxi-5-metoxi-bencenetioli **SM39**

Se preparó como se describe para 3-benciloxi-bencenetioli **SM28** a partir de 3-isopropoxi-5-metoxianilina. EM m/z: 199 [M + H]⁺.

D01

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-bencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

5

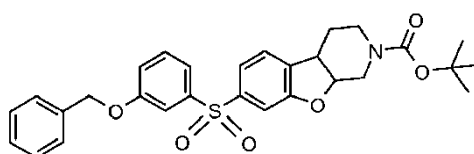


10

Etapa 1

15 Éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-bencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

20



25 Como se describe para éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico a partir de 3-benciloxi-bencenotiol y éster terc-butílico del ácido 7-yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico y 3-(benciloxi)bencenotiol. EM m/z: 422 [M - Boc + H]⁺.

30 Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-bencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

35 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-bencenosulfonyl)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3c]piridin-2-carboxílico (1,76 g, 3,37 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y metanol (100 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso, 50 % húmedo; 200 mg, 0,1 mmoles) y la suspensión se hidrogenó a 55 psi usando un hidrogenador Parr durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y eluyendo con 50 % de EtOAc/hexanos proporcionando el compuesto del título **D01** (1,39 g). EM m/z: 332 [M - Boc + H]⁺.

40

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe inmediatamente anteriormente.

45

50

55

60

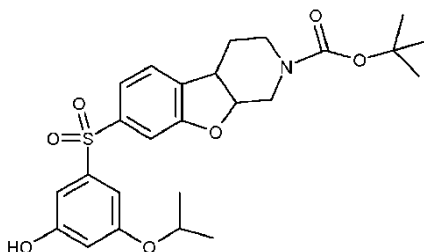
65

Preparación	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Andamiaje	Material de inicio
5 D01	tert-butil 7-[(3-hidroxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	432.1	racémica	P01	3-(benziloxi)bencenetiol
10 D02	tert-butil 7-[(3-hidroxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	432.1	enantiómero 1	P03	3-(benziloxi)bencenetiol
15 D03	tert-butil 7-[(3-hidroxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	432.1	enantiómero 2	P04	3-(benziloxi)bencenetiol
20 D04	tert-butil 7-[(3-hidroxi-2-metilfenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	446.2	racémica	P01	3-(benziloxi)-2-metilbencenetiol
25 D05	tert-butil 7-[(3-hidroxi-2-metilfenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	446.2	enantiómero 1	P03	3-(benziloxi)-2-metilbencenetiol
30 D06	tert-butil 7-[(3-hidroxi-2-metilfenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	446.2	enantiómero 2	P04	3-(benziloxi)-2-metilbencenetiol
35 D07	tert-butil 7-[(3-hidroxi-5-metoxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	462.2	racémica	P01	3-(benziloxi)-5-metoxibencenetiol
40 D08	tert-butil 7-[(3-hidroxi-5-metoxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	462.2	enantiómero 1	P03	3-(benziloxi)-5-metoxibencenetiol
45 D09	tert-butil 7-[(3-hidroxi-5-metoxifenil)sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahydro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	462.2	enantiómero 2	P04	3-(benziloxi)-5-metoxibencenetiol

D10

50 Éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

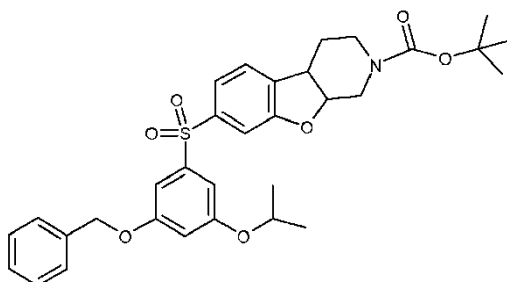
55



60

Etapa 1

65 Éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahydro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se preparó como se describe para clorhidrato de 7-(3-fluoro-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4,4a,9a-hexahidrobenzo[4,5]furo[2,3-c]piridina a partir de 1-(benciloxi)-3-yodo-5-(propan-2-iloxi)benceno y 7-[(tripropan-2-ilsilil)sulfanil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **C02**. Se realizó oxidación del azufre con mCPBA como se describe para el éster terc-butílico del ácido 6-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico.

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 7-(3-hidroxi-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico **D10**

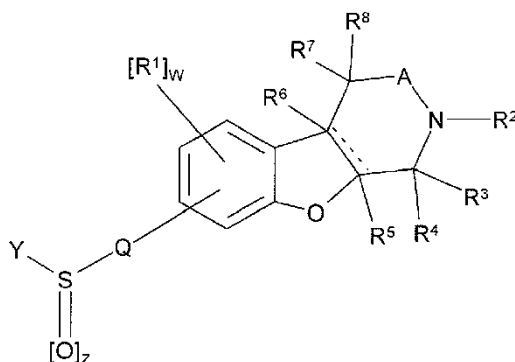
Se sintetizó como se describe para el éster terc-butílico del ácido 7-(3-Hidroxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico **D01** a partir de éster terc-butílico del ácido 7-(3-benciloxi-5-isopropoxi-bencenosulfonil)-3,4,4a,9a-tetrahidro-1H-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe inmediatamente anteriormente.

Prep	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Andamiaje	Material de inicio
D10	tert-butil 7-[[3-hidroxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	490	racémica	C02	1-(benciloxi)-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
D11	tert-butil 7-[[3-hidroxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	490	enantiómero 1	C03	1-(benciloxi)-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
D12	tert-butil 7-[[3-hidroxi-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	490	enantiómero 2	C04	1-(benciloxi)-3-iodo-5-(propan-2-iloxi)benceno
D13	tert-butil 7-[[3-fluoro-5-hidroxifenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	450	racémica	P01	{[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]sulfanil} (tripropan-2-il)silano
D14	tert-butil 7-[[3-fluoro-5-hidroxifenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	450	enantiómero 1	P02	{[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]sulfanil} (tripropan-2-il)silano
D15	tert-butil 7-[[3-fluoro-5-hidroxifenil]sulfonil]-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato	450	enantiómero 2	P03	{[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]sulfanil} (tripropan-2-il)silano

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula II



II

o una sal del mismo, en la que:

A es $-(CR^9R^{10})_n-$ y n es 1, 2 ó 3 y R^9 y R^{10} en cada aparición están seleccionados independientemente de H o alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o haloalquilo (C₁-C₆);

R^1 en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO₂, NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), y W es 0, 1, 2 ó 3, en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO₂, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^2 está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₁₀), CO₂-arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), CO-heteroarilo (C₅-C₉), CO₂-heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), amino (C₁-C₆)-alquilo, haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)-heteroariloxi (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo espirocíclico de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹³, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), OR¹³ y oxo;

o R^2 y uno de R^3 o R^4 se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R^3 o R^4 está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

"----" es un enlace o está ausente;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y OH a condición de que "----" esté ausente;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆); o

R^7 y R^8 se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo (C₄-C₁₀) o un anillo espirocíclico de heterocicloalquilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^{11} y R^{12} en cada aparición están seleccionados independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

R^{13} en cada aparición está seleccionado independientemente de H y alquilo (C₁-C₆);

Q está ausente, es -O- o -NR¹³-;

Z es 1 ó 2; y

4. Un compuesto según la reivindicación 3 o una sal del mismo, en la que:

W es O;
 R² es H;
 R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;
 "----" es un enlace; y

Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, CN, NO₂, N(R¹³)₂, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y CON(R¹³)₂.

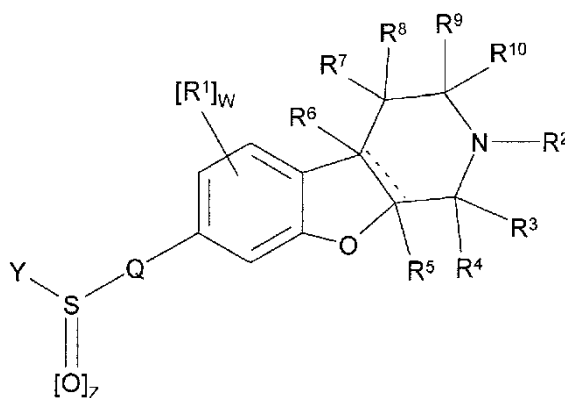
5. Un compuesto según la reivindicación 3 o una sal del mismo, en la que:

W es O;
 R² es H;
 R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;
 "----" está ausente;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆); y

Y está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₄-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de O-alquil (C₁-C₆)-OR¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CO₂R¹³, O-alquil (C₁-C₆)-CN, O-alquil (C₁-C₆)-CON(R¹³)₂, O-alquil (C₁-C₆)-CO-heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquilo (C₁-C₆), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, CN, NO₂, N(R¹³)₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₄-C₉), heteroariloxi (C₄-C₉), alcoxi (C₁-C₆)-heteroarilo (C₄-C₉), haloalcoxi (C₁-C₆), OCON(R¹³)₂, heterocicloalquilo (C₂-C₉), CON(R¹³)₂ y oxo, en el que cualquiera de los anteriores sustituyentes alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), CN, halógeno, OH, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆).

6. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene la estructura de fórmula III-B



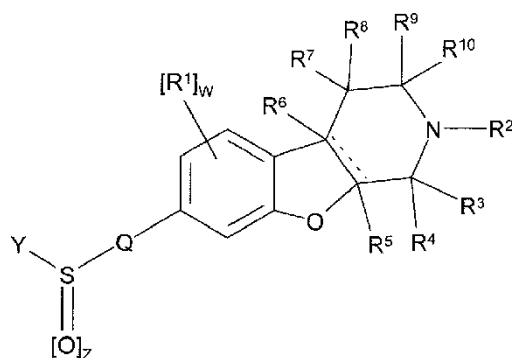
III-B

o una sal del mismo, en la que

R² es H;
 "----" es un enlace o está ausente;
 R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆), a condición de que "----" esté ausente;
 R⁹ y R¹⁰ son H;
 Q está ausente; y

Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y heterocicloalquilo (C₃-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, N(R¹³)₂, OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₉) y oxo.

7. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene la estructura de fórmula III-B



III-B

o una sal del mismo, en la que:

R² se toma conjuntamente con uno de R³ o R⁴ para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido y el otro de R³ o R⁴ está seleccionado de H e hidroxialquilo (C₁-C₆);

"----" es un enlace;

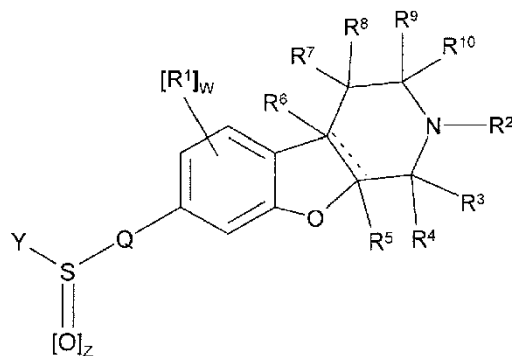
R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;

Q está ausente;

Z es 2; y

Y es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

8. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene la estructura de fórmula III-B



III-B

o una sal del mismo, en la que:

R² está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀) y alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);

R³ y R⁴ son cada uno H;

"----" es tanto un enlace como está ausente;

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H y alquilo (C₁-C₆), a condición de que "----" esté ausente;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;

Q es -O-;

Z es 2; y

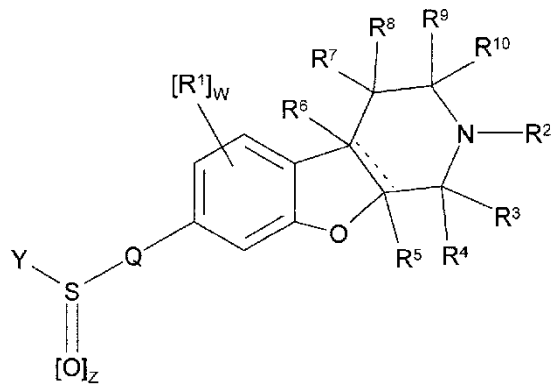
Y está seleccionado de arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₄-C₉) y alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxi (C₁-C₆), NR¹³CO-alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₄-C₉), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), haloalcoxi (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₂-C₉), ariloxi (C₆-C₁₀) y NO₂.

9. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene la estructura de fórmula III-B

5

10

15



III-B

o una sal del mismo, en la que:

20

R² es H;

"—" está ausente;

R⁵ y R⁶ son cada uno H;

Q es NR¹³ y R¹³ es alquilo (C₁-C₆); y

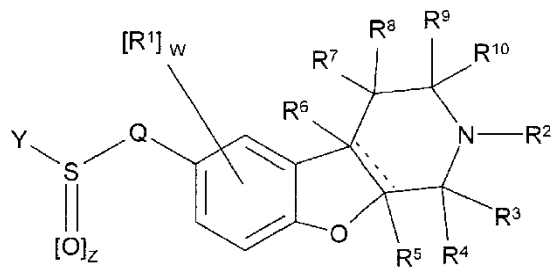
Y es heteroarilo (C₄-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25

10. Un compuesto de según la reivindicación 2 que tiene la estructura de fórmula III-C

30

35



III-C

40

o una sal del mismo.

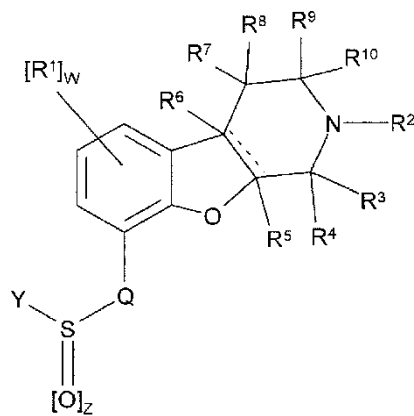
11. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene una estructura de fórmula III-A

45

50

55

60



III-A

o una sal del mismo.

65

12. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal del mismo, o la composición de la reivindicación 12 para su uso en un método de mejorar la cognición o memoria, o tratar una afección, trastorno o enfermedad seleccionada de trastornos de la memoria, trastornos de ansiedad, epilepsia, depresión, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve (DCL), ADHD/ADD, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño/insomnio, adicción, trastornos de la alimentación o demencia senil.

10 14. El compuesto, sal o composición para su uso según la reivindicación 13, en el que la afección, trastorno o enfermedad está seleccionado de deterioro cognitivo leve (DCL), ADHD/ADD, enfermedad de Alzheimer o demencia senil.

15 15. El compuesto, sal o composición para su uso según la reivindicación 13, en el que dicho método es un método de mejorar la memoria o cognición.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal del mismo, o la composición de la reivindicación 12 para su uso en medicina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65