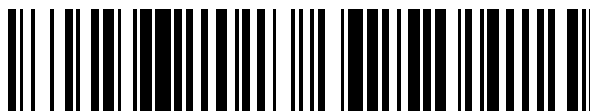


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 654**

51 Int. Cl.:

C07D 307/88 (2006.01) **A61P 7/10** (2006.01)

C07D 405/08 (2006.01)

C07D 407/08 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 295/135 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010** **E 10716982 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2427444**

54 Título: **Inhibidores del canal de potasio de la médula externa renal**

30 Prioridad:

06.05.2009 US 175847 P

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

29.02.2016

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

PASTERNAK, ALEXANDER;
SHAHRIPOUR, AURASH;
TANG, HAIFENG;
TEUMELSAN, NARDOS H.;
YANG, LIHU;
ZHU, YUPING y
WALSH, SHAWN P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 561 654 T3

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

DESCRIPCIÓN

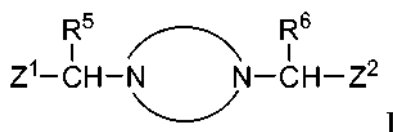
Inhibidores del canal de potasio de la médula externa renal

5 Antecedentes de la invención

El canal de potasio de la médula externa renal (ROMK, del inglés *Renal Outer Medullary Potassium*) (Kir1.1) (véase, por ejemplo, Ho, K., *et al.*, *Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel*, *Nature*, 1993, 362 (6415): págs. 31-8.1, 2; y Shuck, M. E., *et al.*, *Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-Kpotassium channel*, *J Biol Chem*, 1994, 269 (39): págs. 24261-70) es un miembro de la familia rectificadora interna de los canales de potasio que se expresa en dos regiones del riñón: el asa de Henle ascendente gruesa (TALH, del inglés *thick ascending loop of Henle*) y el conducto colector cortical (CCD, del inglés *cortical collecting duct*) (véase Hebert, S. C., *et al.*, *Molecular diversity and regulation of renal potassium channels*, *Physiol Rev*, 2005, 85 (1): págs. 319-713). En el TALH, el ROMK participa en el reciclaje de potasio a través de la membrana luminal que es crítico para la función del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, la etapa determinante de la velocidad de la recaptación de sal en esta parte de la nefrona. En el CCD, el ROMK proporciona una vía para la secreción de potasio que está estrechamente acoplada a la captación de sodio a través del canal de sodio sensible a amilorida (véase Reinalter, S. C., *et al.*, *Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders*, *Acta Physiol Scand*, 2004, 181 (4): págs. 513-21 y Wang, W., *Renal potassium channels: recent developments*, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13 (5): págs. 549-55). Se predice que los inhibidores selectivos del canal de ROMK (también denominados en el presente documento inhibidores del ROMK o inhibidores de ROMK) representan nuevos diuréticos para el tratamiento de la hipertensión y otras afecciones en las que el tratamiento con un diurético sería beneficioso con riesgos potencialmente reducidos (es decir, hipo o hiperpotasemia, nueva aparición de la diabetes, dislipidemia) frente a los agentes clínicos que se usan actualmente (véase Lifton, R. P., A. G. Gharavi y D. S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension*, *Cell*, 2001, 104 (4): págs. 545-56). La genética humana (Ji, W., *et al.*, *Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation*, *Nat Genet*, 2008, 40 (5): págs. 592-9; y Tobin, M. D., *et al.*, *Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population*, *Hypertension*, 2008, 51 (6): págs. 1658-64) y la ablación genérica del ROMK en roedores (véase Lorenz, J. N., *et al.*, *Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMKpotassium channel, a model for type II Bartter's syndrome*, *J Biol Chem*, 2002, 277 (40): págs. 37871-80 y Lu, M., *et al.*, *Absence of small conductance K^+ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice*, *J Biol Chem*, 2002, 277 (40): págs. 37881-7) apoyan estas expectativas. Hasta donde sabemos, los primeros inhibidores selectivos de molécula pequeña del ROMK se notificaron a partir del trabajo realizado en la Universidad de Vanderbilt como se describe en Lewis, L. M., *et al.*, *High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel and Kir7.1*, *Mol Pharmacol*, 2009, 76 (5): págs. 1094-1103.

Sumario de la invención

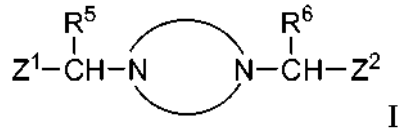
40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de Fórmula I



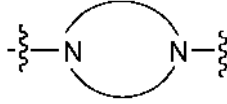
45 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de Fórmula I son inhibidores del canal de ROMK (Kir1.1) y pueden actuar como diuréticos y natriuréticos y son compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia y la profilaxis de enfermedades, incluyendo, pero no limitadas a, las enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión y las afecciones que son resultado de la retención excesiva de sal y de agua. Por tanto, un objetivo de la invención es proporcionar usos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que necesita un agente diurético y/o natriurético. Un objetivo adicional es proporcionar el uso de compuestos de Fórmula I en combinación con otros agentes terapéuticamente eficaces, incluyendo otros fármacos útiles para el tratamiento de la hipertensión y de las afecciones que son resultado de la retención excesiva de sal y de agua. La invención se refiere además a procesos para la preparación de compuestos de Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I. Estos y otros objetivos serán evidentes a partir de la descripción contenida en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

60 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula estructural I:

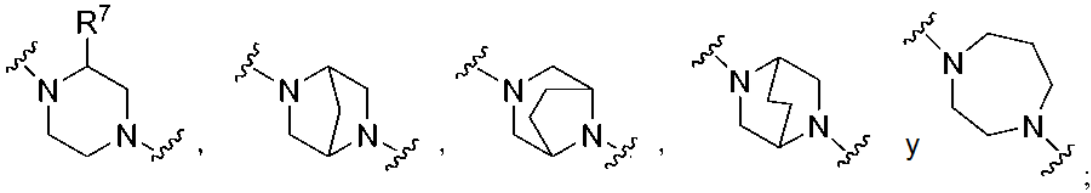


y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:



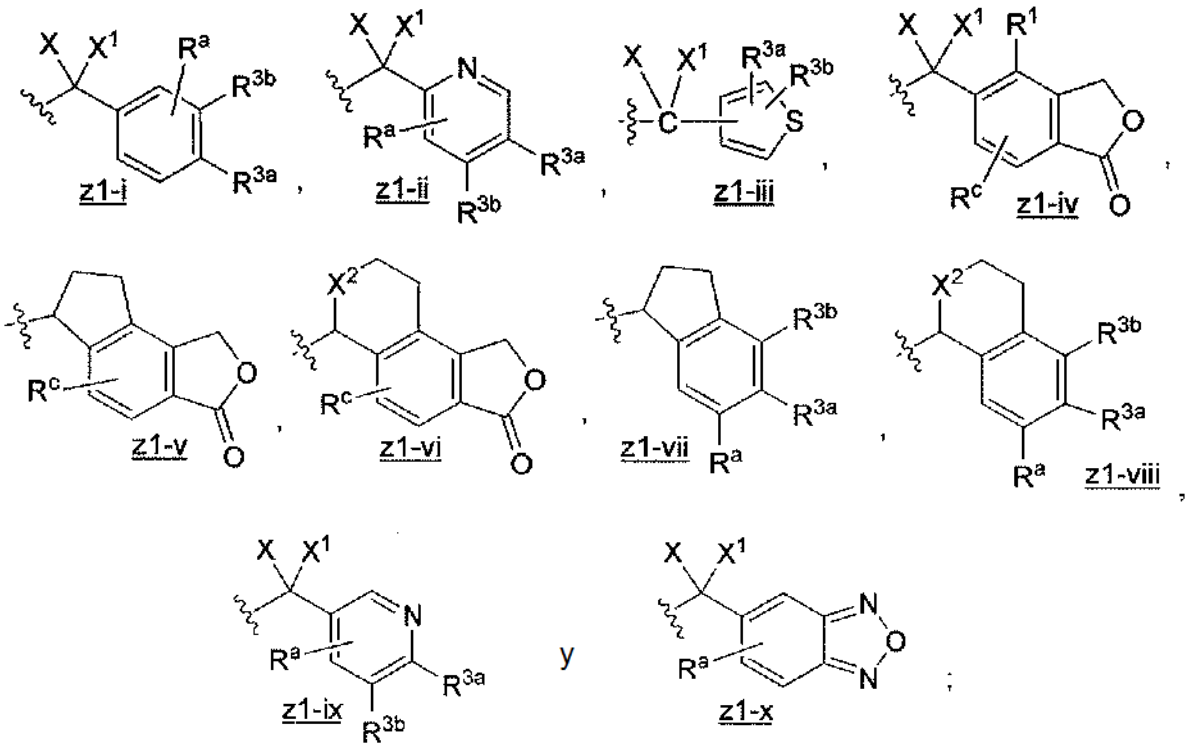
5

representa un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



10

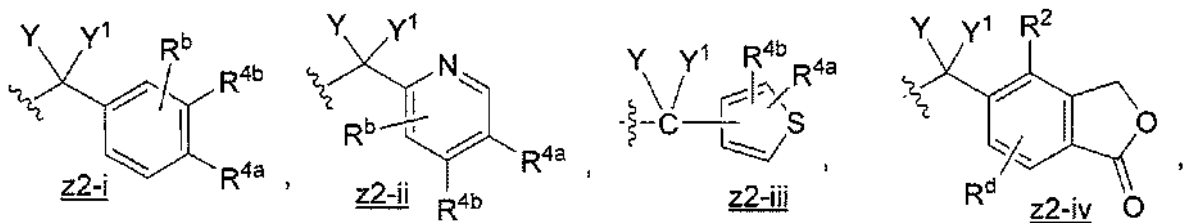
Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

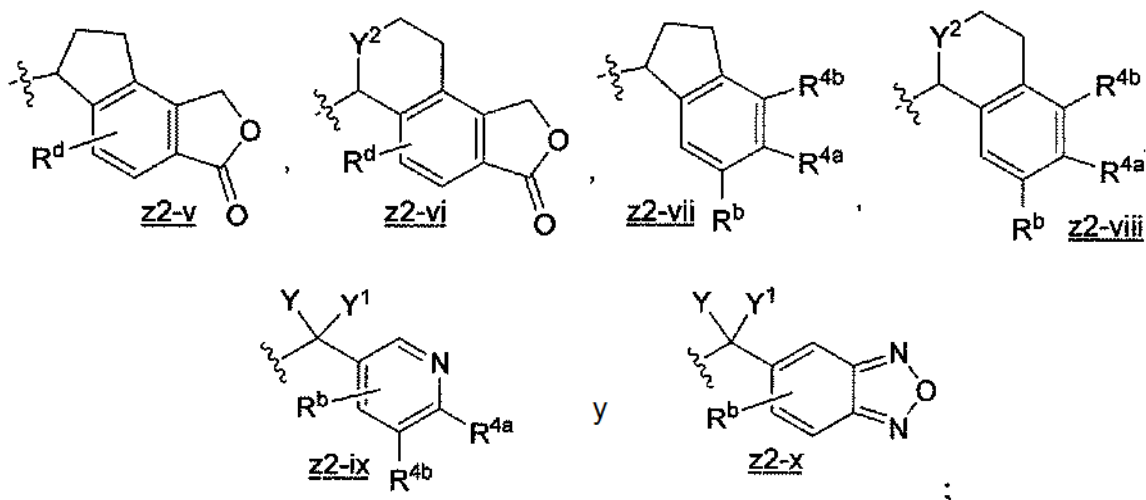


15

20

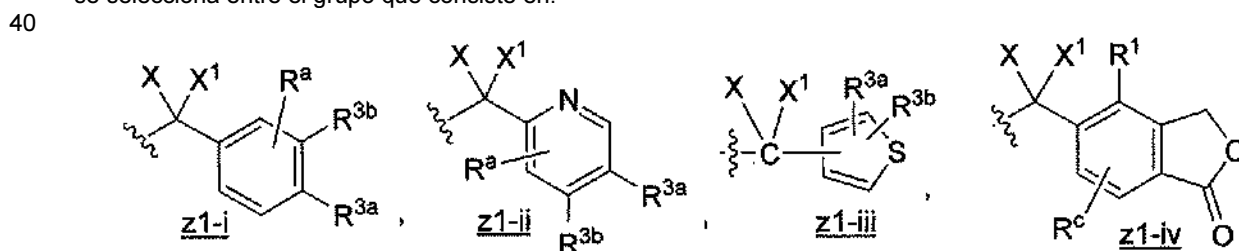
Z² se selecciona entre el grupo que consiste en:

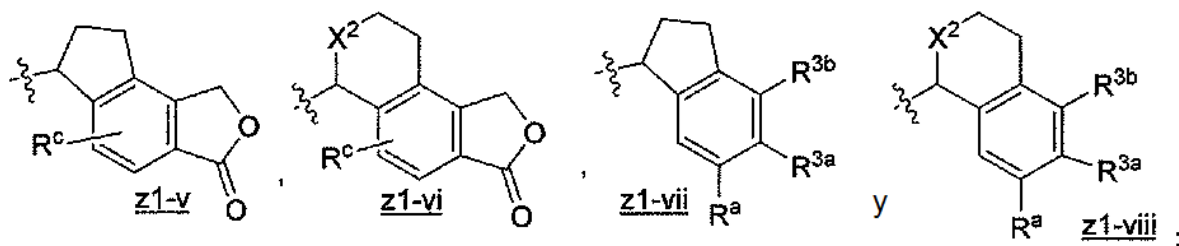




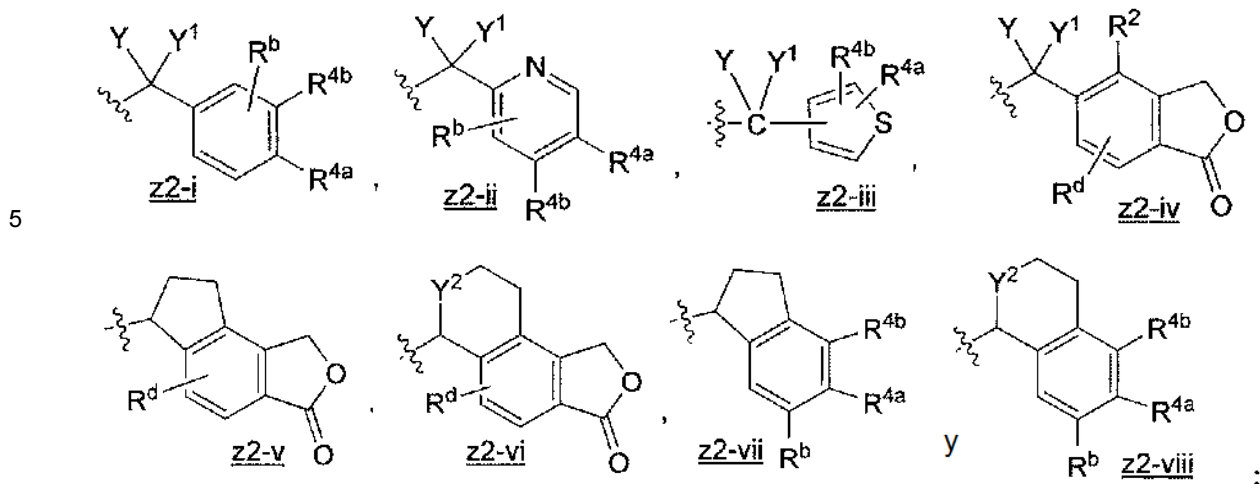
- 5 X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo (=O), NH₂ y -CH₃;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo (=O), NH₂ y -CH₃;
 X¹ y Y¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃;
 X² y Y² son cada uno -O-;
- 10 siempre que cuando X sea oxo entonces X¹ esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y¹ esté ausente;
 y además siempre que cuando ni X² ni Y² estén presentes, entonces al menos uno de X e Y se seleccione
 entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo; R¹ y R² se seleccionan cada uno
 independientemente entre el grupo que consiste en -H, -halo, -cicloalquilo C₃₋₆, -OR⁸, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸,
 -(CH₂)_nOR⁸ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;
- 15 uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO₂ y el otro es R^e;
 uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO₂ y el otro es R^f;
 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -alquilo C₁₋₆, -
 cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CH₂OH;
- 20 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CH₂OH;
 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo
 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido
 con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -
 SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;
- 25 R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo
 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido
 con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -
 SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;
- 30 R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo
 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido
 con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -
 SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;
- 35 n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y
 R⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C₃₋₆ y -
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F.

En una realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, denominados en el presente
 documento como compuestos de **Fórmula Ia** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Z¹
 se selecciona entre el grupo que consiste en:





Z² se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 10 X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -O-alquilo C₁₋₃, -OH, -F, oxo (=O), NH₂ y -CH₃;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -O-alquilo C₁₋₃, -OH, -F, oxo (=O), NH₂ y -CH₃;
 X¹ y Y¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃;
 X² y Y² son cada uno -O-;

- 15 siempre que cuando X sea oxo entonces X¹ esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y¹ esté ausente; y además siempre que al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo; y todas las otras variables en la Fórmula Ia (por ejemplo, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, etc.) sean como se definen en la Fórmula I.

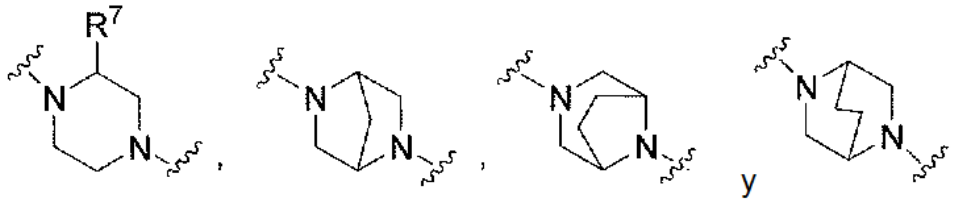
- 20 Cuando ni X² ni Y² están presentes dando como resultado que al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo, significa que para un compuesto que no contiene un resto que contiene X² (z1-vi, z1-viii) ni un resto que contiene Y² (z2-vi, z2-viii) y que contiene al menos un resto que contiene X (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x) o un resto que contiene Y (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), entonces al menos uno de X e Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo.

- 25 También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, así como todas las otras fórmulas, realizaciones, clases y subclasses descritas en el presente documento en las que al menos uno de X, Y, X² e Y² está presente, y cuando ni X² ni Y² están presentes, entonces al menos uno de X e Y se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo. Cuando al menos uno de X, Y, X² e Y² está presente, significa que el compuesto debe contener al menos uno de un resto que contiene X (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x), un resto que contiene Y (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), un resto que contiene X² (z1-vi, z1-viii) o un resto que contiene Y² (z2-vi, z2-viii).

En una realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia en la que

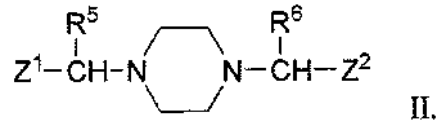


se selecciona entre el grupo que consiste en



En una realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural II** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



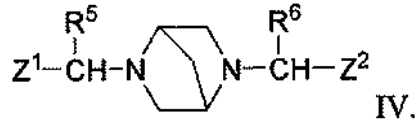
En otra realización están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural III** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

10



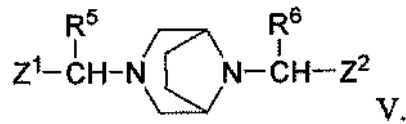
En otra realización están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural IV** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15



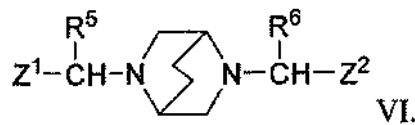
En otra realización están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural V** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

20



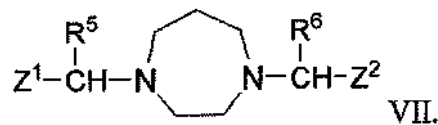
En otra realización están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural VI** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25



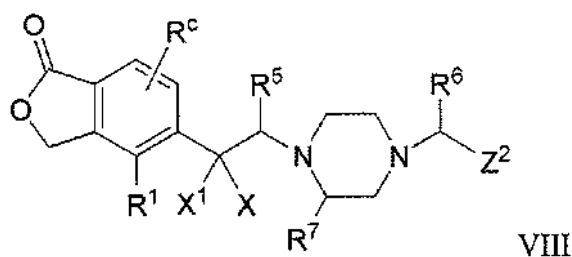
En otra realización están los compuestos de Fórmula I o la que tienen la **Fórmula estructural VII** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

30



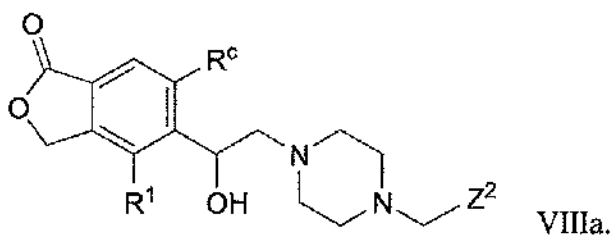
En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, la o IIIa que tienen la **Fórmula estructural VIII** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

35



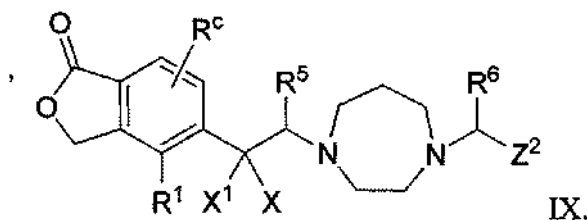
En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, la o IIIa que tienen la **Fórmula estructural VIIIa** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



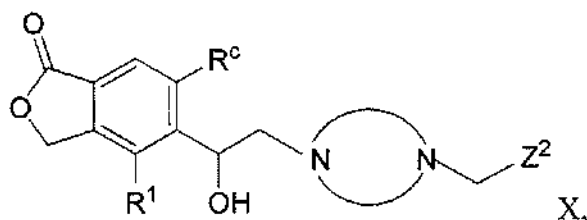
En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, la o IIIa que tienen la **Fórmula estructural IX** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

10

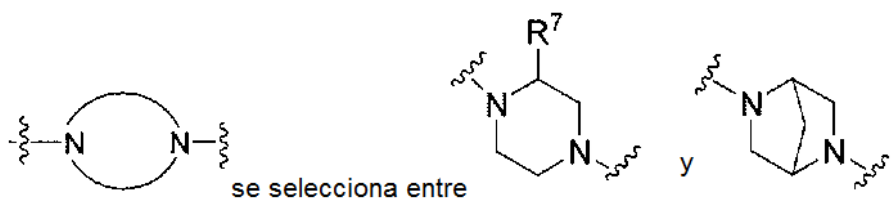


En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, la o IIIa que tienen la **Fórmula estructural X** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15



en la que



20

R¹ se selecciona entre -H y -CH₃;
 R^c se selecciona entre -H y -CH₃; y
 Z² se selecciona entre z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi.

25

En la **Realización A** están los compuestos de Fórmula I, la, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z¹ y Z² se seleccionan entre el grupo que consiste en: (a) z1-i y z2-i; (b) z1-ii y z2-ii; (c) z1-iii y z2-iii; (d) z1-iv y z2-iv; (e) z1-vi y z2-vi; (f) z1-viii y z2-viii; (g) z1-ix y z2-ix; y (h) z1-x y z2-x.

30

En la **Realización B** están los compuestos de Fórmula I, la, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z¹ y Z² se seleccionan de

la siguiente manera: (a) cuando Z^1 es z1-i entonces Z^2 no es z2-i; (b) cuando Z^1 es z1-ii entonces Z^2 no es z2-ii; (c) cuando Z^1 es z1-iii entonces Z^2 no es z2-iii; (d) cuando Z^1 es z1-iv entonces Z^2 no es z2-iv; (e) cuando Z^1 es z1-v entonces Z^2 no es z2-v o z2-vii; (f) cuando Z^1 es z1-vi entonces Z^2 no es z2-vi; (g) cuando Z^1 es z1-vii entonces Z^2 no es z2-vii o z2-v; (h) cuando Z^1 es z1-viii entonces Z^2 no es z2-viii; (i) cuando Z^1 es z1-ix entonces Z^2 no es z2-ix; y (j) cuando Z^1 es z1-x entonces Z^2 no es z2-x.

En la **Realización C** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-i. En una clase de la Realización C están los compuestos en los que uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^e . En una subclase de la misma R^{4a} es -CN.

En la **Realización D** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-ii o z2-ix. En una clase de la Realización D están los compuestos en los que uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^e . En una subclase de la misma R^{4a} es -CN.

En la **Realización E** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-iii.

En la **Realización F** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-iv. En una clase de la Realización F están los compuestos en los que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F, -H y -OCH₃; y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃ y -H. En una subclase de la misma están los compuestos en los que Y es -OH, Y¹ es -H, R² es -CH₃ y R^d es -H.

En la **Realización G** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-v. En una clase de esta realización están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix y z1-x. En una subclase de la misma, X se selecciona entre -OH y -F y en particular es -OH.

En la **Realización H** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-vi. En una clase de esta realización están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-v, z1-vi, z1-vii y z1-viii. En otra clase de esta realización están los compuestos en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix y z1-x, y X se selecciona entre -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃ y en particular es -H, -OH o -F.

En la **Realización I** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-vii. En una clase de esta realización están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix y z1-x. En una subclase de la misma, X se selecciona entre -OH y -F y en particular es -OH.

En la **Realización J** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-viii. En una clase de esta realización están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en los que Z^1 selecciona entre el grupo que consiste en z1-v, z1-vi, z1-vii y z1-viii. En otra clase de esta realización están los compuestos en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix y z1-x, y X se selecciona entre -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃ y en particular es -H, -OH o -F.

En la **Realización K** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en los que Z^2 es z2-x.

En la **Realización L** están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I o J y las clases y subclases de las mismas en los que Z^1 , si no se define de otro modo, es z1-iv. En una clase de la realización L están los compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F, -H y -OCH₃; y R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃ y -H. En una subclase de la misma están los compuestos en los que X es -OH, X¹ es -H, R¹ es -CH₃ y R^c es -H.

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que X e Y, cuando cualquiera o ambos están presentes, se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -F y -CH₃, y siempre que cuando ninguno de z1-vi, z1-viii, z2-vi y z2-viii estén presentes (es decir, cuando ni X² ni Y² esté presente) en el compuesto, entonces al menos uno de X e Y se seleccione entre -OH y -F. En una clase de la misma, al menos uno de X e Y es -OH y el otro se selecciona de -H, -OH, -F y -CH₃. En una subclase de la misma X e Y, cuando uno o ambos están presentes, son -OH.

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la Realización B, C, D, E, F, G, H, I, J o K o L y las clases y subclases de las mismas en los que cuando solo uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi y z2-viii está presente en el compuesto, entonces X, cuando está presente, e Y, cuando está presente, se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F,

5 oxo, NH₂ y -CH₃; siempre que cuando X sea oxo entonces X¹ esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y¹ esté ausente. En una clase de la misma, X, cuando está presente, e Y, cuando está presente, se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -F y -CH₃. Se observa que X o Y están presentes en los compuestos de esta realización cuando uno de z1i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix o z2-x está presente junto con uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2viii. Se observa además que los compuestos en los que uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii está presente junto con uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2-viii también están incluidos en esta realización.

10 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la Realización B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas, en los que cuando solo uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii está presente en el compuesto, entonces al menos uno de X, cuando está presente, o Y, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo; siempre que cuando X sea oxo entonces X¹ esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y¹ esté ausente. En una clase de la misma, uno de X cuando está presente, o Y cuando está presente, se selecciona entre -OH y -F y más en particular es -OH. Se observa que X o Y están presentes en los compuestos de esta realización cuando uno de z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix o z2-x está presente junto con uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii. Se observa además que los compuestos en los que uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2-viii está presente junto con uno de z1v, z1-vii, z2-v o z2-vii también se incluyen en esta realización.

20 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que X¹ e Y¹, cuando cualquiera o ambos están presentes, se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃. En una clase de la misma X¹ e Y¹ son los dos -H.

25 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R¹ y R², cuando cualquiera o ambos están presentes, se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) ciclopropilo, (g) -O-alquilo C_{C1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F y (h) -alquilo (CH₂)₁₋₃-OH. En una subclase de la misma R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃. En otra subclase, al menos uno de R¹ y R² es -CH₃ y el otro se selecciona entre -H y -CH₃. En otra subclase, R¹ y R² son ambos CH₃.

35 En otra realización de la presente invención está los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R^c y R^d, cuando cualquiera o ambos están presentes, se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -OCH₃, y más en particular R^c y R^d son los dos -H.

40 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que uno de R^{3a} y R^{3b}, cuando está presente, es -CN y el otro es R^e. En una clase de la misma, R^{3a} es -CN y R^{3b} es R^e, y en particular R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular es -H, -CH₃ y -OCH₃. En otra clase de las mismas, R^{3b} es -CN y R^{3a} es R^e, y en particular, R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular es H, -CH₃ y -OCH₃.

45 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R^a, cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -F. En una clase de la misma, R^a es -H.

50 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R^b, cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -F. En una clase de la misma, R^b es -H o -CH₃.

55 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que uno de R^{4a} y R^{4b}, cuando está presente, es -CN y el otro es R^f. En una clase de la misma, R^{4a} es -CN y R^{4b} es R^f, y en particular R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F, y más en particular es -H, -CH₃ y -OCH₃. En otra clase de las mismas, R^{4b} es -CN and R^{4a} es R^f, y en particular R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular es -H, -CH₃ y -OCH₃.

60 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en las que R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃. En una clase de la misma, R⁵ y R⁶ son los dos -H.

65 En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, III o VIII o de la Realización A, B,

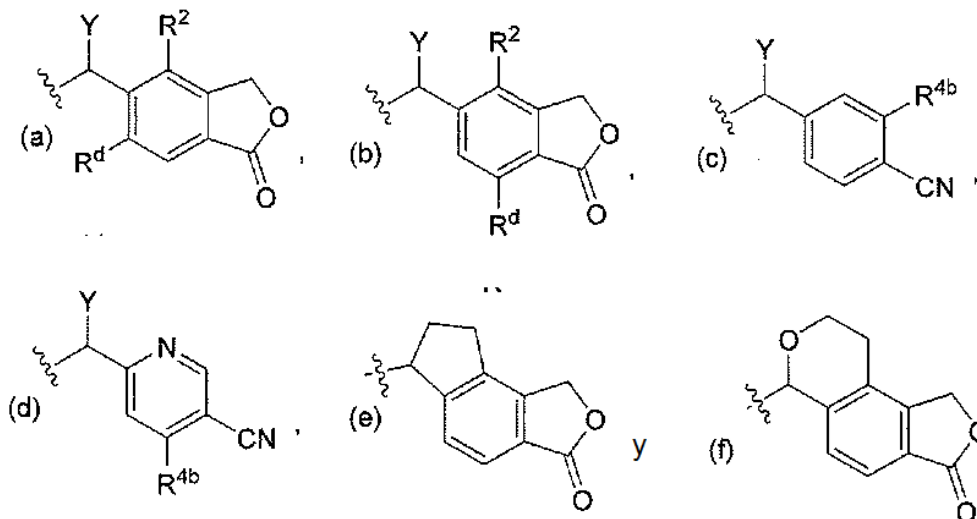
C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R^7 es -H.

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que R^8 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F. Más en particular R^8 se selecciona entre -H, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃ y ciclopropilo.

5

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII y las clases y subclases de las mismas en la que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi. En una clase de la misma están los compuestos en los que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

10



15 y, en particular, Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) y (d), y más en particular es (a) o (d).

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y las clases y subclases de las mismas en los que las variables (por ejemplo, X, Y, R^1 a través de R^8 , R^a etc.), cuando están presentes en cada una de las Fórmulas o Realizaciones, se definen de la siguiente manera:

20

X e Y se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -F y -CH₃ siempre que al menos uno de X e Y se seleccione entre -OH y -F, en particular en los que al menos uno de X e Y es -OH y el otro se selecciona entre -H, -OH, -F y -CH₃, y más en particular en las que X e Y son los dos -OH;

25

X¹ e Y¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃ y en particular en las que X¹ e Y¹ son los dos -H;

30

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) ciclopropilo, (g) -O-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F y (h) -alquilo $(CH_2)_{1-3}$ -OH; y en particular en los que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃, más en particular en los que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃, e incluso más en particular en los que al menos uno de R^1 y R^2 es -CH₃ y el otro se selecciona de -H y -CH₃, y más en particular en los que R^1 y R^2 son los dos -CH₃;

35

uno de R^{3a} y R^{3b} es -CN y el otro es R^e , y en particular en los que R^{3a} es -CN y R^{3b} es R^e ;

uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^f , y en particular en los que R^{4a} es -CN y R^{4b} es R^f ;

40

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃, y en particular en los que R^5 y R^6 son los dos -H;

R⁷ es -H;

45

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -F y en particular en los que R^a es -H;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -F y en particular en los que R^b es -H;

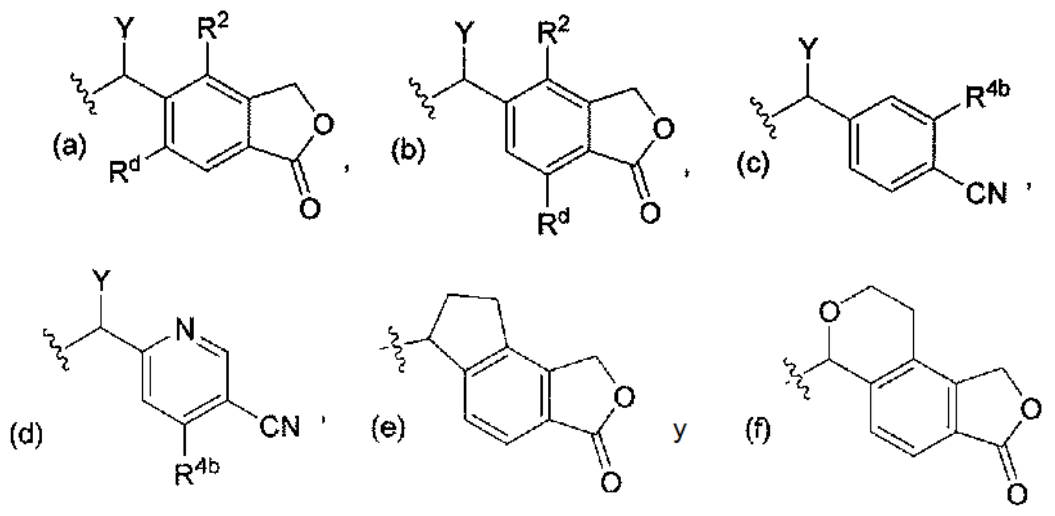
R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -OCH₃, y más en particular en los que R^c y R^d son los dos -H;

R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular es -H, -CH₃ y -OCH₃; **R^f** se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular es -H, -CH₃ y -OCH₃; y **R⁸**

50

se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F y en particular en los que R^8 se selecciona entre -H, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃ y ciclopropilo.

En otra realización de la presente invención están los compuestos de Fórmula VIII, VIIIa o IX en los que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi. En una clase de la misma están los compuestos en los que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

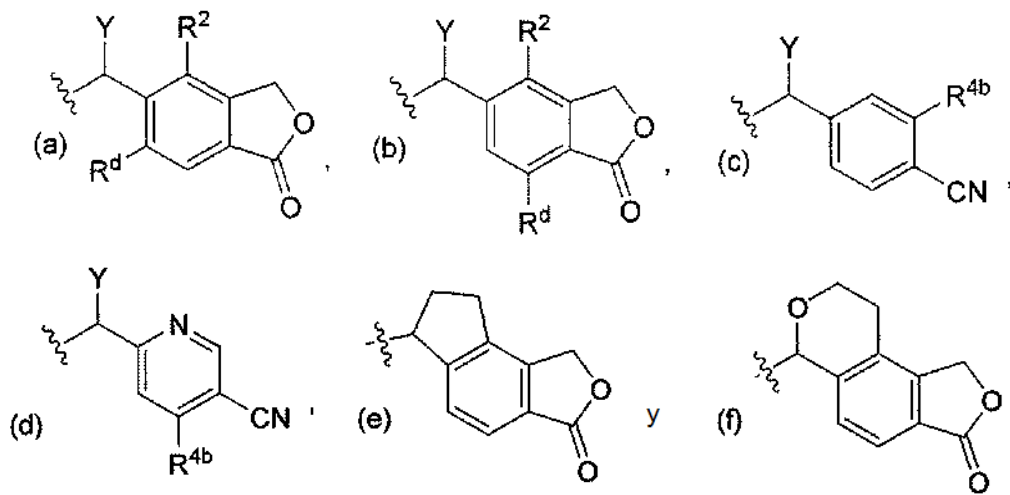


10 y, en particular, Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) y (d) y más en particular es (a) o (d).

En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃ y más en particular es -H o -CH₃. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃.

15 En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -F y -CH₃ siempre que Y sea -OH o -F cuando X no sea -OH, -O-alquilo C₁₋₃ -F u oxo; en una subclase de la misma Y es OH y en una subclase diferente Y es -H, -F o -CH₃. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃, y más en particular es -H o -CH₃ e incluso más en particular es -CH₃. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃ y más en particular R^d es -H. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular se selecciona entre -H, -CH₃ y -OCH₃.

25 En una subclase adicional de Fórmula VIII, VIIIa o IX están los compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃ y más en particular es -H o -CH₃; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃; Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



y en particular Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) o (d) y más en particular es (a) o (d); Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -F y -CH₃ siempre que Y sea -OH o -F cuando X no sea -OH, -O-alquilo C₁₋₃ -F u oxo; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -F y -OCH₃, y más en particular es -H o -

CH₃ e incluso más en particular es-CH₃; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -H y-CH₃ y más en particular R^d es -H; y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F y más en particular se selecciona entre -H, CH₃ y -OCH₃.

5 Como se usa en el presente documento, excepto que se indique lo contrario, se pretende que "alquilo" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. En toda la memoria se utilizan abreviaturas utilizadas habitualmente para los grupos alquilo. Por ejemplo, la expresión "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C6}"), significa grupos alquilo de cadena lineal o
10 ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono e incluye la totalidad de los isómeros hexilo y pentilo así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo (butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo; Bu = butilo), *n*- e *i*-propilo (Pr = propilo), etilo (Et) y metilo (Me).

"Cicloalquilo" es un anillo alquilo ciclado que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El anillo cicloalquilo puede estar sustituido en
15 cualquier carbono disponible, lo que da como resultado la creación de una estructura estable, incluyendo el carbono del anillo que sirve como el punto de unión al resto de la molécula.

En algunos casos el número de sustituyentes que pueden estar opcionalmente presentes en un resto se especifica, por ejemplo, pero no limitado a, de 1 a 3 de -F (fluoro). Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente
20 sustituido con 1-3 de -F incluye, pero no se limita a, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂CF₃, -CHF-CHF₂, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CF₃)-CH₃, -(CH₂)₃-CF₃, -(CH₂)₂CH(CF₃)CH₃ y -(CH₂)₅-CF₃, según sea apropiado para el número definido de átomos de carbono para el grupo alquilo dado.

Halo o halógeno se refieren a -F (fluoro), -Cl (cloro), -Br (bromo) y -I (yodo). Los halógenos preferidos son -F y -Cl.
25

A menos que se represente expresamente o que se describa lo contrario, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace "flotante", tal como cada uno de los sustituyentes R^a, R^b, R^c y R^d en la Fórmula estructural I, se permiten en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que cada uno está unido.

30 La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos, independientemente uno del otro, la configuración (R) o la configuración (S). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las Fórmulas estructurales de la invención, se entiende que ambas configuraciones del carbono quiral (R) y (S) y, por tanto, ambos enantiómeros y las mezclas de los mismos, se incluyen en la Fórmula. Del mismo modo,
35 cuando el nombre de un compuesto se enumera sin una designación quiral para un carbono quiral, se entiende que ambas configuraciones del carbono quiral (R) y (S) y, por tanto, los enantiómeros individuales y las mezclas de los mismos, se incluyen en el nombre. La producción de estereoisómeros específicos o de mezclas de los mismos puede identificarse en los Ejemplos en los que se obtuvieron dichos estereoisómeros o mezclas, pero esto de ninguna manera limita la inclusión de todos los estereoisómeros y las mezclas de los mismos dentro del alcance de
40 la presente invención.

La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo las mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto como levógiros y como
45 antípodos dextrógiros, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería *cis/trans*, la invención incluye tanto la forma *cis* como la forma *trans*, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la separación de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante la síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I o puede hacerse en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o de intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de
50 configuración conocida. Cuando los compuestos de la presente invención son susceptibles de tautomerización, todos los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están incluidos en el alcance de la presente invención. La presente invención incluye todos los isómeros de este tipo, así como las sales, los solvatos (incluyendo los hidratos) y las sales solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.
60

Se pretende que la referencia a los compuestos de la presente invención como aquellos de una fórmula o realización específica, por ejemplo, la Fórmula I (que incluye los compuestos de Fórmulas II-X y todas las realizaciones de las mismas) o cualquier otra fórmula estructural genérica o compuesto específico descritos o reivindicados en el presente documento, abarque el compuesto o compuestos específicos que pertenecen al alcance de la fórmula o la realización, incluyendo las sales de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos de dichos compuestos y las formas de sales solvatadas de los mismos, cuando dichas formas son posibles a menos
65

que se especifique lo contrario.

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o puede enriquecerse artificialmente uno o más de los átomos en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se pretende que la presente invención incluya todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen el protio (^1H) y el deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento para obtener deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento *in vivo* de la semivida o la reducción de las necesidades de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos de Fórmula I pueden prepararse sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y/o intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también incluye las correspondientes sales fisiológicamente o toxicológicamente aceptables, en particular las sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de Fórmula I que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de calcio, las sales de magnesio o las sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, la etilamina, la etanolamina, la trietanolamina o los aminoácidos. Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, puede utilizarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos como, por ejemplo, pero no limitados a, las sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido benenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, etc. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o las betainas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante la combinación con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o un dispersante o mediante el intercambio aniónico o el intercambio catiónico a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente (es decir, farmacéuticamente) aceptables.

Además, pueden existir compuestos de la presente invención en forma amorfa y/o en una o más formas cristalinas, y así se pretende que todas las formas amorfas y cristalinas y las mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula I estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Dichos solvatos e hidratos, en particular los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos están incluidos análogamente dentro del alcance de la presente invención, junto con las formas no solvatadas y anhidras.

También se describe una modificación de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que da como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los ésteres pueden hacerse opcionalmente mediante la esterificación de un grupo ácido carboxílico disponible o mediante la formación de un éster en un grupo hidroxilo disponible de un compuesto. Del mismo modo, pueden hacerse amidas lábiles. Pueden prepararse ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención para actuar como profármacos que puedan hidrolizarse de nuevo a una forma de ácido (o $-\text{COO}-$ dependiendo del pH del fluido o del tejido donde se realiza la conversión) o de hidroxilo en particular *in vivo*. Los ejemplos de modificaciones de profármaco farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de -alquilo C_{1-6} y ésteres de -alquilo C_{1-6} sustituido con fenilo.

En consecuencia, los compuestos de las fórmulas estructurales genéricas, realizaciones y compuestos específicos descritos y reivindicados en el presente documento abarcan las sales, todos los estereoisómeros y tautómeros posibles, las formas físicas (por ejemplo, las formas amorfas y cristalinas), las formas de solvato y de hidrato de los mismos y cualquier combinación de estas formas, así como las sales de los mismos, cuando dichas formas sean posibles a menos que se especifique lo contrario.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención son inhibidores del ROMK y por tanto son útiles como agentes diuréticos y/o natriuréticos. Los inhibidores del ROMK ayudan a aumentar la micción y a aumentar el volumen de orina y también a impedir o reducir la reabsorción de sodio en los riñones conduciendo al aumento de la

excreción de sodio y agua. Por tanto, los compuestos son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos que se benefician de la excreción aumentada de agua y sodio del cuerpo. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un uso para inhibir el ROMK que comprende administrar un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz inhibidora del ROMK a un paciente que lo necesite. La inhibición del ROMK mediante los compuestos de Fórmula I puede examinarse, por ejemplo, en cualquiera de los ensayos de actividad descritos a continuación. Otro objetivo es proporcionar un uso para provocar diuresis, natriuresis o ambas, que comprende administrar un compuesto de Fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que lo necesite.

Debido a su actividad como agentes diuréticos y natriuréticos, la presente invención proporciona además compuestos de Fórmula I para su uso en métodos para el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar afecciones médicas que se benefician de la excreción aumentada de agua y sodio, tales como, pero no limitadas a, una o más de entre la hipertensión, la insuficiencia cardíaca (tanto aguda como crónica, también conocida como insuficiencia cardíaca congestiva) y/u otras afecciones que son resultado de la retención excesiva de sal y de agua. Incluye además los compuestos de Fórmula I para su uso en métodos para el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar uno o más trastornos tales como la hipertensión arterial pulmonar (HPA), las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la disfunción endotelial, la disfunción diastólica, la angina de pecho estable e inestable, la trombosis, la reestenosis, el infarto de miocardio, el ictus, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la aterosclerosis, la cirrosis hepática, la ascitis, la preeclampsia, el edema cerebral, la nefropatía, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal aguda y crónica, la hipercalemia, la enfermedad de Dent, la enfermedad de Meniere, los estados edematosos y otras afecciones para las que un diurético tendría un beneficio terapéutico o profiláctico. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente que tiene o está en riesgo de tener, una o más afecciones para las que un diurético tendría un beneficio terapéutico o profiláctico, tales como aquellas descritas en el presente documento.

En general, los compuestos que son inhibidores del ROMK pueden identificarse como aquellos compuestos que, cuando se ensayan, tienen una Cl_{50} de 5 μM o menos, preferentemente de 1 μM o menos y más preferentemente de 0,25 μM o menos, en al menos uno de los siguientes ensayos: 1) el Ensayo de Salida de $^{86}Rb^+$, 2) el Ensayo de Salida de Talio, 3) el Ensayo de Electrofisiología. Estos ensayos se describen con más detalle más adelante.

La cantidad de dosificación del compuesto que se administra depende del caso individual y, como es habitual, debe adaptarse a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se trata y también del sexo, la edad, el peso y el grado de respuesta individual del ser humano o animal que se trata, de la eficacia y la duración de la acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica o de si otros compuestos activos se administran además de los compuestos de Fórmula I. Un estudio de estos factores está dentro del ámbito del clínico experto habitual en la técnica con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se espera que el compuesto se administre crónicamente a diario durante un período de tiempo adecuado para tratar o prevenir la afección médica relevante para paciente, incluido un ciclo de terapia que dura días, meses, años o la vida del paciente.

En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 30 mg/kg, en particular, de 0,001 a 10 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con el fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se administra preferentemente en una sola dosis o, en particular cuando se administran cantidades mayores, puede dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales y pueden ser de, por ejemplo, pero no limitadas a, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, etc., a diario. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada. Además, el compuesto puede formularse para la liberación inmediata o modificada, tal como la liberación prolongada o controlada.

El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la profilaxis o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. El paciente puede necesitar tratamiento para una enfermedad o afección médica existente o puede desear tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad o afección médica o de desarrollar complicaciones a largo plazo de una enfermedad o afección médica.

Se pretende que la expresión cantidad terapéuticamente eficaz signifique esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se pretende que una cantidad profilácticamente eficaz signifique esa cantidad de un fármaco farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención o la reducción del riesgo de infarto de miocardio o la prevención y la reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la

hipertensión.

En los usos de tratamiento de la presente invención, los inhibidores del ROMK pueden administrarse a través de cualquier vía de administración adecuada tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral o rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales atóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa en el presente documento incluye las inyecciones subcutáneas, la inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o las técnicas de infusión. Se prefieren las formulaciones orales, en particular las unidades de dosificación oral sólidas tales como las píldoras, los comprimidos o las cápsulas.

En consecuencia, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas compuestas de un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su uso oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el principio activo pueden estar en formas tales como píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que tienen por objeto su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, manitol, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros aditivos habituales, por ejemplo, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Pueden emplearse formas de dosificación orales de liberación inmediata y de liberación controlada en el tiempo, así como formas de dosificación oral con recubrimiento entérico. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas con fines estéticos, para enmascarar el sabor o por otras razones. Los recubrimientos también pueden utilizarse para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de acción retardada tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa.

La presente invención también abarca un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la combinación de un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se incluye la composición farmacéutica que se hace mediante la combinación de un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo se compone de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento útil para inhibir el ROMK, para provocar la diuresis y/o la natriuresis y/o para tratar, prevenir o reducir el riesgo de cualquiera de las afecciones médicas descritas en el presente documento, en las cantidades de dosificación descritas en el presente documento.

La cantidad de compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, pero no limitada a, de 0,1 a 200 mg, preferentemente de 0,1 a 50 mg, por dosis basado en el peso de la base libre/ácido libre, pero dependiendo del tipo de la composición farmacéutica y la potencia del principio activo también podría ser inferior o superior. Las composiciones farmacéuticas comprenden por lo general del 0,5 al 90 por ciento en peso del compuesto activo basado en el peso de la base libre/ácido libre.

Los compuestos de Fórmula I inhiben el ROMK. A causa de esta propiedad, aparte de su uso como compuestos farmacéuticamente activos en medicina humana y medicina veterinaria, también pueden emplearse como una herramienta científica o como ayuda para investigaciones bioquímicas en las que se pretende un efecto de este tipo sobre el ROMK, y también con fines de diagnóstico, por ejemplo en el diagnóstico *in vitro* de muestras de células o muestras de tejido. Los compuestos de Fórmula I también pueden emplearse como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.

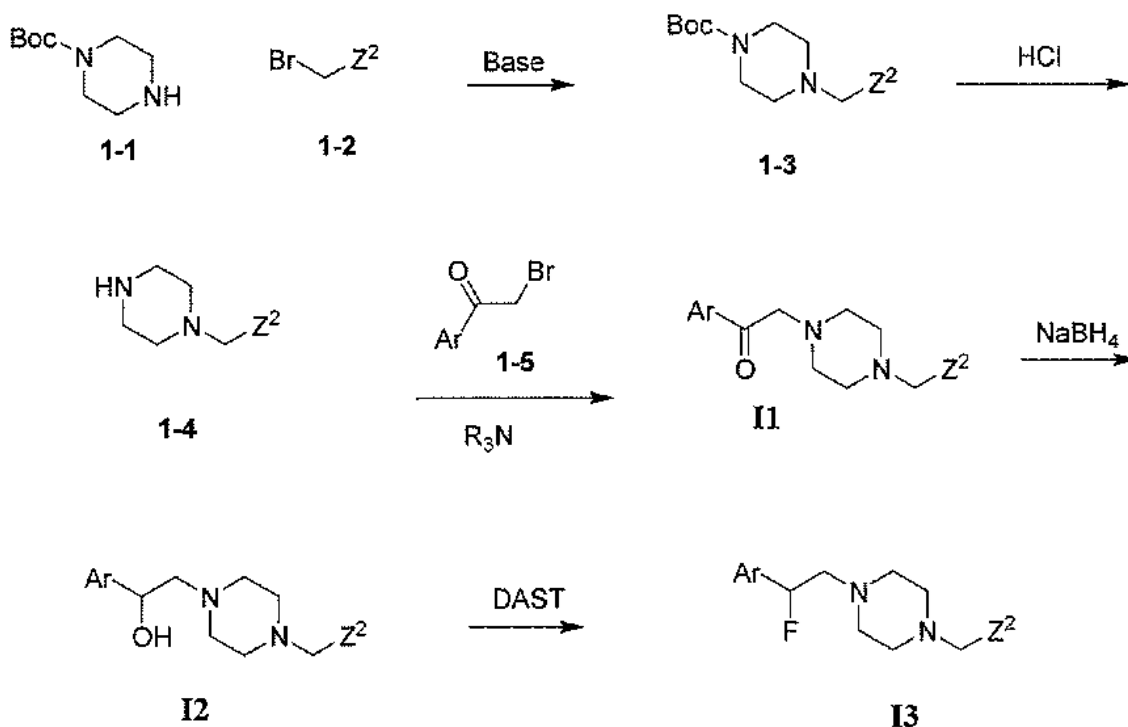
Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de Fórmula I. Se pretende que un agente (o agentes) activo adicional signifique un agente (o agentes) farmacéuticamente activo diferente del compuesto de Fórmula I. En general, cualquier agente o agentes activos adicionales adecuados, incluyendo, pero no limitados a, agentes antihipertensivos, agentes antiateroscleróticos tales como un compuesto de modificación lipídica, agentes antidiabéticos y/o agentes antiobesidad pueden usarse en cualquier combinación con el compuesto de Fórmula I en una formulación de dosificación única (una combinación de fármacos de dosis fija) o pueden administrarse al paciente en una o más formulaciones de dosificación separadas lo que permite la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (la coadministración de los agentes activos separados). Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen pero no se limitan a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II también conocidos como bloqueantes de los receptores de la angiotensina o BRA (por ejemplo, losartán es decir, COZAAR®, valsartán, candesartán, olmesartán, telmisartán y cualquiera de estos fármacos utilizados en combinación con hidroclorotiazida tal como HYZAAR®), los inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfano y fosforamidón), los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la renina (por ejemplo, los derivados de urea de di y tripéptidos (Véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.116.835), los aminoácidos y derivados (Patentes de los EE.UU. 5.095.119 y 5.104.869), las cadenas de aminoácidos unidas por enlaces no peptídicos (Patente de los EE.UU. 5.114.937), los derivados de di y tripéptidos (Patente de los EE.UU. 5.106.835), los peptidil amino dioles (Patentes de los EE.UU. 5.063.208 y 4.845.079) y los carbamatos de peptidil beta-aminoacil aminodiol (Patente de los EE.UU. 5.089.471); además, otros diversos análogos peptídicos como se desvelan en las siguientes Patentes de los EE.UU. 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437 y los inhibidores de la renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfínulos (Patente de los EE.UU. 5.098.924), los derivados de N-morfolino (Patente de los EE.UU. 5.055.466), los alcoholes N-heterocíclicos (Patente de los EE.UU. 4.885.292) y las pirrolimidazonas (Patente de los EE.UU. 5.075.451), también, los derivados de pepstatinas (Patente de los EE.UU. 4.980.283) y los derivados clorados y fluorados de péptidos que contienen ofstatona (Patente de los EE.UU. 5.066.643), enalkiren, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskiren (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoiil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamida), SPP600, SPP630 y SPP635), los antagonistas del receptor de endotelina, los vasodilatadores (por ejemplo nitroprusiato), los bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipino, nicardipino), los activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), los diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), los simpaticolíticos, los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol), los fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina, prazosina o alfa metildopa), los agonistas alfa-adrenérgicos centrales, los vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina), los agentes reductores de lípidos (por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina e inhibidores de la absorción del colesterol tales como ezetimiba); la niacina en formas de liberación inmediata o de liberación controlada, y en particular la niacina en combinación con un antagonista de la PD tales como laropiprant (TREDAPTIVE®) y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; los agonistas de los receptores de la niacina, tales como acipimox y acifran, así como los agonistas parciales de los receptores de la niacina; los agentes que alteran el metabolismo incluyendo los agentes sensibilizadores a la insulina y los compuestos relacionados para el tratamiento de la diabetes, tales como las biguanidas (por ejemplo, metformina), las meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), las sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, glibepirida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida), las tiazolidinadionas también denominadas glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona), los inhibidores de la alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina), los alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, bromocriptina), los medicamentos de combinación tales como JANUMET® (sitagliptina con metformina) y los medicamentos para la diabetes inyectables como exenatida y acetato de pramlintida; o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, incluyendo pero no limitados al diazóxido.

Varios métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida y los intermedios se adquieren, se hacen a partir de procedimientos conocidos, o como se ilustra por lo demás. El grupo Ar que se muestra en los esquemas a continuación puede representar cualquiera de los grupos heterocíclicos sustituidos o sustituidos aromáticos que se encuentran en Z¹ o Z² como se han definido anteriormente.

La preparación de los compuestos **11**, **12** y **13** se detalla en el Esquema 1. El tratamiento del electrófilo **1-2** (tal como bromuro, yoduro, mesilato o tosilato) con 1-Boc piperazina **1-1** en condiciones básicas (tales como en presencia de

trietilamina) proporciona el aducto de alquilación **1-3**. El grupo protector Boc (Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY 1991) de **1-3** puede retirarse en condiciones ácidas, tales como con TFA o HCl. Como alternativa, la piperazina puede protegerse con otro grupo protector tal como Cbz y posteriormente retirarse mediante hidrogenólisis. La alquilación posterior de **1-4** con la bromo-cetona **1-5** (el grupo Ar-CO representa un ejemplo de Z¹) en presencia de una base tal como trietilamina da origen a compuestos **I1**. El carbonilo bencilico de **I1** puede reducirse al alcohol correspondiente con agentes reductores convencionales tales como borohidruro de sodio para proporcionar **I2** (el grupo Ar-CHOH- representa un ejemplo de Z¹). El compuesto **I2** puede convertirse en **I3** (el grupo Ar-CHF- representa un ejemplo de Z¹) mediante el tratamiento con agentes de fluoración tales como el DAST (Hudlicky, M. *Organic Reactions*, 1988, 35).

10

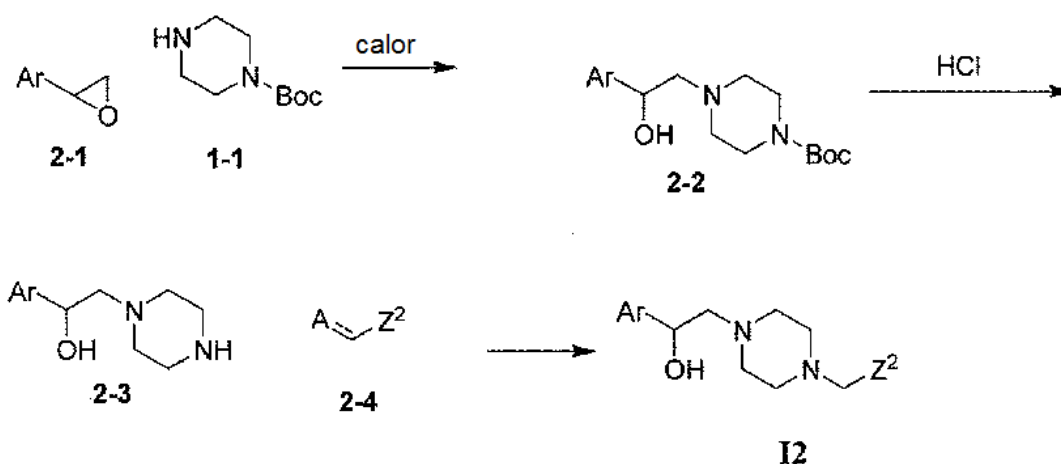
ESQUEMA 1

De manera más general, los compuestos de fórmula **I2** también pueden prepararse mediante la secuencia detallada en el Esquema 2. El tratamiento de los epóxidos **2-1** con 1-Boc piperazina comercial a temperaturas elevadas da origen al alcohol **2-2** (Nomura, Y. *et al.*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 43 (2), 241-6). Como alternativa, la piperazina puede protegerse con otro grupo protector tal como Cbz. El grupo Ar-CHOH- en **2-2** representa un ejemplo de Z¹. El grupo Boc puede retirarse en condiciones ácidas tales como con TFA o HCl para proporcionar la piperazina **2-3** (si la piperazina se protege con un grupo protector Cbz, después ese grupo se retira usando hidrógeno y un catalizador tal como Pd/C). El acoplamiento de **2-3** y **2-4** puede lograrse ya sea mediante la alquilación en condiciones básicas, donde **2-4** es un electrófilo donde A es bromuro, yoduro, mesilato o tosilato, o mediante las condiciones de aminación reductora convencionales donde **2-4** es un aldehído siendo A un oxígeno de carbonilo (por ejemplo, usando borohidruro de sodio o triacetoxi borohidruro de sodio).

15

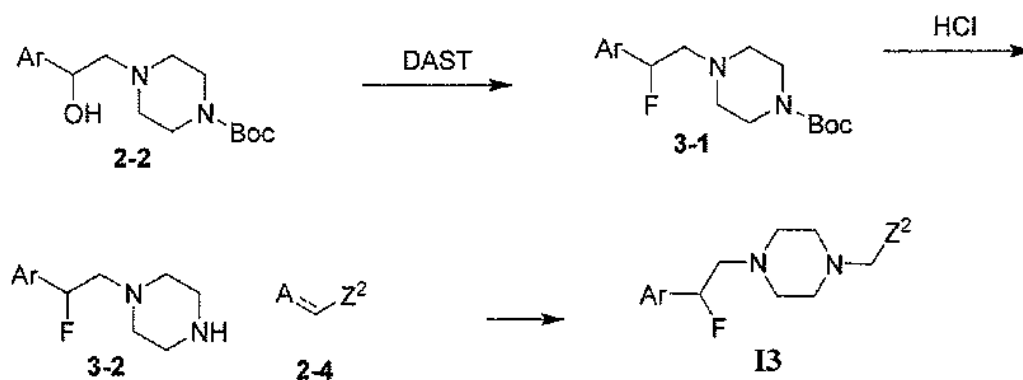
20

ESQUEMA 2



Los compuestos de fórmula I3 también pueden prepararse a partir del alcohol 2-2 descrito previamente en el Esquema 2 (Esquema 3). El tratamiento del alcohol 2-2 con un reactivo de fluoración tal como DAST da origen al fluoruro 3-1 (Hudlicky, M. *Organic Reactions*, 1988, 35). El grupo Ar-CHF- en 3-1 representa un ejemplo de Z¹. El grupo Boc puede retirarse en condiciones ácidas para proporcionar la piperazina 3-2, que después puede acoplarse a 2-4 a través de las condiciones de reacción ya sea de alquilación o de aminación reductora descritas anteriormente en el Esquema 2.

ESQUEMA 3



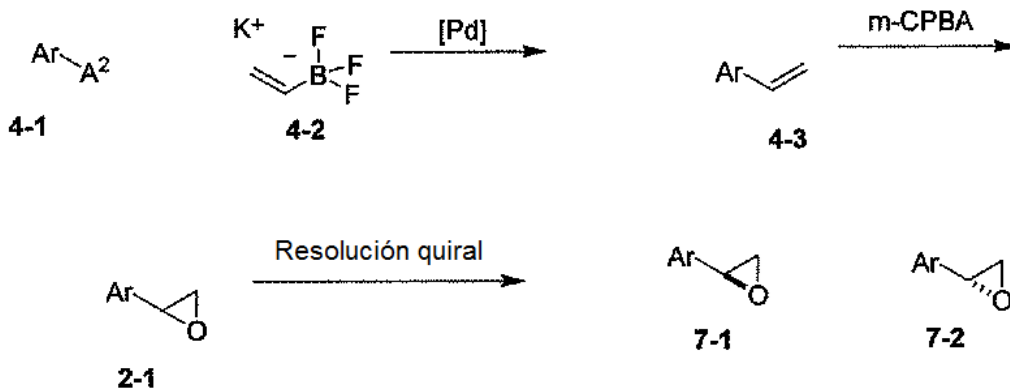
10

Los epóxidos 2-1 pueden prepararse siguiendo el método detallado en el Esquema 4A. El tratamiento de 4-1 (donde A² es bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con vinil trifluoroborato de potasio 4-2 disponible en el mercado (Molander, G.; Luciana, A. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70 (10), 3950-3956) en condiciones de acoplamiento catalizado por paladio con un ligando de fosfina adecuado da origen al estireno 4-3 (Molander, G.; Brown, A. *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71 (26), 9681-9686). Las olefinas pueden convertirse en los epóxidos 2-1 correspondientes en condiciones de epoxidación convencionales con, por ejemplo, m-CPBA (Fringuelli, F. *et al. Organic Preparations and Procedures International*, 1989, 21 (6), 757-761). Si el grupo Ar contiene un heterociclo que no es compatible con el uso de m-CPBA, entonces puede sustituirse por una secuencia de dos etapas que implica la formación de un intermedio de bromhidrina con, por ejemplo, Br₂/agua, seguido de la formación de epóxido con base (por ejemplo Na₂CO₃). El epóxido racémico puede resolverse en condiciones de cromatografía HPLC quiral para proporcionar sus enantiómeros, que pueden usarse en lugar de 2-1 de acuerdo con el Esquema 2.

15

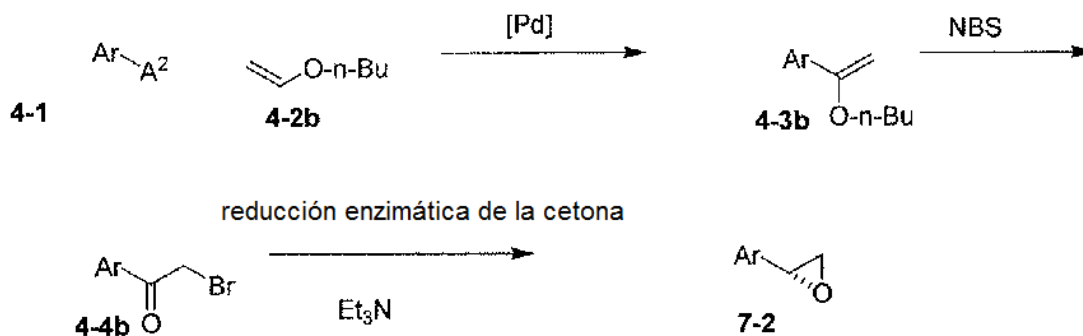
20

ESQUEMA 4A



Como alternativa, los epóxidos enantiopuros 7-1 o 7-2 pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4B. El tratamiento de 4-1 (donde A² es bromuro, yoduro o sulfonato de trifluorometano) con butiléter de vinilo 4-2b disponible en el mercado en condiciones de acoplamiento catalizado por paladio con un ligando adecuado (por ejemplo Pd(OAc)₂, DPPP) puede proporcionar los éteres de enol 4-3b. El tratamiento con NBS u otros reactivos similares proporciona las bromometilcetonas correspondientes 4-4b. Estas pueden someterse a diversas condiciones de reducción de cetonas asimétricas, por ejemplo con una enzima que puede influir en una transformación de este tipo con alta enantioselectividad. El tratamiento posterior con una base tal como la trietilamina conduce a la ciclación, proporcionando los epóxidos enantioenriquecidos 7-2 (o dependiendo del agente reductor asimétrico, 7-1).

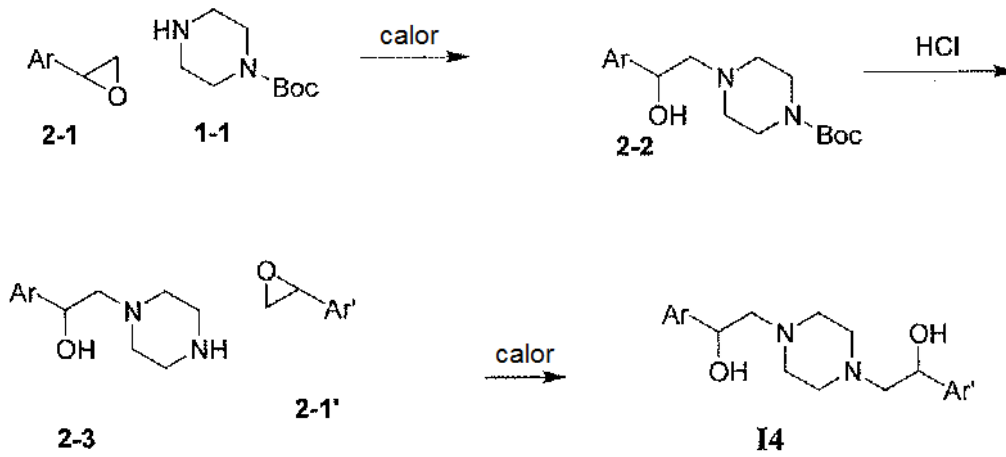
ESQUEMA 4B



El compuesto 14, que está sustituido en ambas posiciones bencílicas con un grupo OH, puede prepararse siguiendo la secuencia detallada en el Esquema 5. El acoplamiento del epóxido 2-1 con la 1-Boc piperazina 1-1 comercial a temperaturas elevadas conduce a la formación del alcohol 2-2. Como alternativa, puede utilizarse 1-Cbz piperazina en lugar de 1-Boc piperazina 1-1. El grupo Ar-CHOH- en 2-2 representa un ejemplo de Z¹. La retirada del grupo Boc de 2-2 en condiciones ácidas, tales como HCl o TFA con, proporciona 2-3 (si el grupo protector de la piperazina era Cbz, entonces puede retirarse mediante, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador tal como Pd/C). A menudo es útil para el éxito de la reacción de apertura del epóxido posterior convertir el 2-3 en su forma de base libre mediante el lavado con una solución acuosa de base. La forma de base libre de 2-3 después puede acoplarse al epóxido de la derecha, que se prepara de forma similar a como se describe en el Esquema 4, para proporcionar el compuesto 14. El grupo Ar'-CHOH- en 2-2 representa un ejemplo de Z².

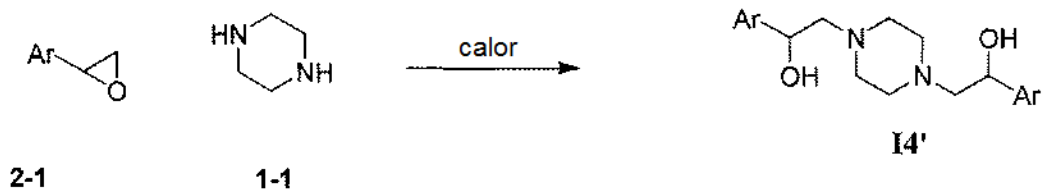
25

ESQUEMA 5



- 5 Los compuestos de esta clase que lleva los mismos patrones de sustitución aromática (Z^1 es el mismo que Z^2) pueden prepararse en una etapa mediante el tratamiento del epóxido **2-1** con piperazina a temperaturas elevadas en disolventes tales como etanol o DMSO (Esquema 6). Los grupos Ar-CHOH- en **I4'** representan ejemplos ya sea de Z^1 o Z^2 .

ESQUEMA 6



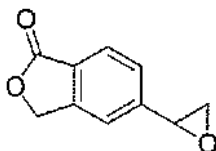
- 10 La estereoquímica del epóxido se conserva durante la reacción de apertura del anillo. Por tanto, la reacción del epóxido enantiopuro con piperazina a temperaturas elevadas da origen al isómero (*R,R*) o (*S,S*) de **I4'** (Esquema 7). El meso isómero (*R,S*) de **I4'** puede prepararse en una secuencia de apertura del epóxido por etapas con los dos enantiómeros del epóxido (Esquema 7). Los grupos Ar-CHOH- en **I4'** representan ejemplos ya sea de Z^1 o Z^2 .

Aparte de donde se señala el producto cristalino en el Ejemplo 3B (Método 2), la terminología que hace referencia al proceso de cristalización, a los cristales o similares en la sección Intermedios y Ejemplos se usa para describir el proceso y el producto resultante de la precipitación de un producto sólido en una solución y no significa necesariamente que se determinara que el sólido precipitado estuviera en una forma física cristalina.

- 5 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento incluyen: -C(O)CH₃ (Ac); ácido acético (AcOH); -OC(O)CH₃ (OAc); acuoso (ac); Cbz (benciloxycarbonilo); *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA); dietilamina (DEA); *N,N*-dimetilformamida (DMF); acetato de etilo (EtOAc); éter dietílico (éter o Et₂O); éter de petróleo (PE); gramo o gramos (g); hora u horas (h o hr); 2-propanol (IPA); alcohol isobutílico (IBA); espectro de masas (em o EM); microlitro o microlitros (μl); miligramo o miligramos (mg); mililitro o mililitros (ml); milimol (mmol); minuto o minutos (min); metil *t*-butil éter (MTBE); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (Py-BOP); tiempo de retención (t_R); temperatura ambiente (ta o TA); solución de cloruro sódico acuoso saturado (salmuera); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); cromatografía ultrarrápida (FC); cromatografía líquida (CL); cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM o CL-EM); cromatografía de fluidos supercríticos (SFC); *t*-butiloxycarbonilo (Boc o BOC); trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST); diclorometano (DCM); dimetilacetamida (DMA; DMAC); dimetilsulfóxido (DMSO); 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP); ácido acético (HOAc); ácido 3-cloroperóxibenzoico (*m*-CPBA); metilo (Me); metanol (MeOH); *N*-bromosuccinimida (NBS); cromatografía de capa fina (TLC); hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H); T_{máx} (temperatura máxima); dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina (NADP).
- 20 Los siguientes son procedimientos representativos para la preparación de los compuestos utilizados en los siguientes Ejemplos, o que pueden sustituir a los compuestos utilizados en los siguientes Ejemplos, que pueden no estar disponibles en el mercado.

INTERMEDIO 1

25



5-Oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

30 EtapA A: 5-alil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Un matraz de fondo redondo de 2 l, de 4 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, un burbujeador de nitrógeno y un condensador, se cargó con 5-bromoftalida (650 g, 3,0 mol), aliltri-*n*-butilestano (1200 g, 3,6 mol), tetraquis trifenilfosfina de paladio (100 g, 0,089 mol), cloruro de litio (250 g, 5,9 mol) y tolueno (8,8 l). La mezcla se sometió a vacío y se lavó abundantemente con nitrógeno 3 veces y después se agitó a 100 °C durante 4 horas.

35 Después de enfriarse lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 0 → 40 %) para proporcionar 5-alil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

40 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,11-5,18 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); CL/EM: [(M+1)]⁺ = 175,1; t_R = 2,9 min.

EtapA B: 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se disolvió 5-alil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,53 g, 8,78°mmol) en metanol (30 ml). Se añadió THF para solubilizar el material de partida. La mezcla resultante se enfrió en un baño de acetona en hielo seco (-78 °C) y se burbujó ozono en la reacción hasta que el color de la mezcla cambió a naranja. Se burbujó nitrógeno en la reacción durante un minuto para retirar el exceso de ozono. Se añadió borohidruro de sodio (0,65 g, 2,9°mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y después se recogió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona.

50

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,99 (m, 2H); CL/EM: [(M+1)]⁺ = 179,1; t_R = 1,4 min.

EtapA C: 5-Oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

55

A una solución de 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,50 g, 2,8°mmol) y Et₃N (0,65 ml, 4,7°mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml, 3,1°mmol) a 0 °C. Después de 15 min la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo (CL/EM: [(M+1)]⁺ = 257,2; t_R = 0,45 min) se redisolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con DBU (0,80 ml, 5,3°mmol) y se agitó 2 h. La supervisión mediante TLC mostró la

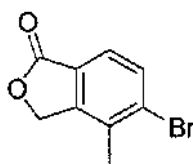
60

conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La olefina resultante (CL/EM: $[(M+1)]^+ = 161,2$; $t_R = 0,86$ min) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (0,90 g, 3,7 $^\circ$ mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. Después de

5 3 h, la mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (EtOAc al 5 \rightarrow 80 %:hexano) para proporcionar la 5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

10 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,05 (dd, $J = 2,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 4,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 2,4, 5,5$ Hz, 1H); CL/EM: $[(M+1)]^+ = 177,1$; $t_R = 0,32$ min.

INTERMEDIO 2



15

5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: (3-bromo-2-metilfenil)metanol

20

A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (35 g, 163 $^\circ$ mmol) en THF (200 ml) se le añadió Complejo Borano THF (1,0 M, 212 ml, 212 $^\circ$ mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 24 h. La TLC mostró una única mancha de producto. La reacción se inactivó con agua. El disolvente THF se retiró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con HCl 1 N, carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó

25

sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (3-bromo-2-metilfenil)metanol.
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Etapa B: 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

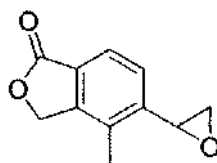
30 A un matraz cargado con (3-bromo-2-metilfenil)metanol (6,0 g, 30 $^\circ$ mmol) se le añadió una solución TFA 1 M de trifluoroacetato de talio (16,2 g, 29,8 $^\circ$ mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. El análisis por TLC no mostró ningún material de partida restante. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se bombeó a alto vacío durante 30 min para asegurar la retirada completa del TFA. Al residuo después se le añadieron cloruro de paladio(II) (529 mg, 2,98 $^\circ$ mmol), cloruro de litio (2,53 g, 59,7 $^\circ$ mmol), óxido de magnesio (2,41 g, 59,7 $^\circ$ mmol) y MeOH (150 ml).

35

La reacción se lavó abundantemente con CO dos veces y se mantuvo en CO a temperatura ambiente. El análisis por CL mostró una mancha grande de producto a las 2 horas. A esta solución se le añadió acetato de etilo para precipitar las sales. La solución de color negro se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con EtOAc, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

40 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

INTERMEDIO 3



45

4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

50 Se añadieron 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (598 mg, 4,47 $^\circ$ mmol), vinil trifluoroborato de potasio (507 mg, 2,23 $^\circ$ mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (182 mg, 0,223 $^\circ$ mmol) y TEA (0,622 ml, 4,47 $^\circ$ mmol) a 10 ml de etanol en un tubo para microondas de 20 ml. El tubo se cerró herméticamente y se desgasificó, después se calentó a 140 $^\circ\text{C}$ durante 20 min. El análisis por CL-EM mostró un máximo de producto. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó

55

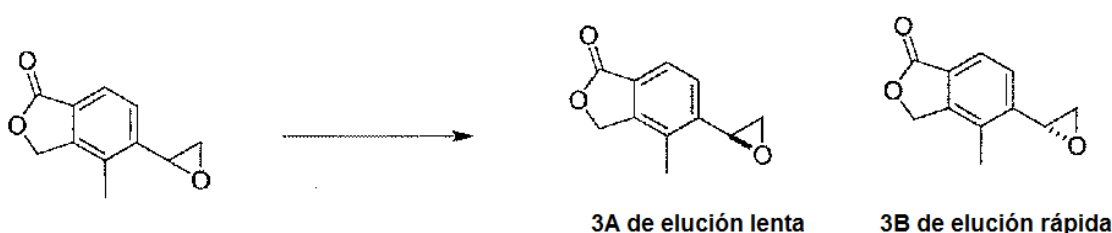
mediante cromatografía MPLC utilizando una columna Redi-Sep de 120 g y el sistema disolvente EtOAc al 0-80 %/hexano para proporcionar 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. RNM ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,76 (d,

$J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 11, 17$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). CL-EM: $M+1 = 175$; $t_R = 2,42$ min.

Etapa B: 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

5 Se añadió 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,46 g, 8,38 $^{\circ}$ mmol) a DCM (25 ml) a 0 $^{\circ}$ C y después se añadió mCPBA (2,89 g, 16,8 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se lavó una vez cada uno con solución saturada acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía MPLC a través de la
10 columna Redi-Sep de 120 g eluyendo con el sistema disolvente EtOAc al 0-80 %/hexano para producir la 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona objetivo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,77 ppm (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,12 (s, 1 H), 3,27 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 2,735 (dd, $J = 2,2, 5,5$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). CL-EM: $M+1 = 191$; $t_R = 2,2$ min.

15 INTERMEDIOS 3A Y 3B (Método 1)



20 3A: 4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

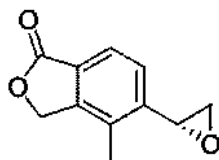
3B: 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

25 La 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona racémica se resolvió en una columna Chiralpak® AD-H (5 \times 25 cm) en condiciones de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en un instrumento de SFC preparativa Berger MGIII. El racemato se diluyó a 50 mg/ml en DCM:MeOH 1:1. La separación se consiguió usando EtOH al 10 %/ CO_2 , caudal de 200 ml/min, 10 MPa, 25 $^{\circ}$ C. Las inyecciones de 500 μl se espaciaron cada 2,12 minutos. El epóxido rápido (4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona, 3B) eluyó a los 5,2 min y el epóxido lento (4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona, 3A) eluyó a los 5,6 min.

30 Como alternativa, la resolución también podría conseguirse usando una fase móvil de MeOH al 8 % / CO_2 al 98 % con un caudal de 100 ml/min. En ese caso, la muestra se preparó disolviendo en metanol, 20 mg/ml y usando un volumen de 1 ml por inyección. Después de la separación, las fracciones se secaron a través de un evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 40 $^{\circ}$ C.

35 La estereoquímica absoluta de cada enantiómero se dedujo basándose en la determinación de la estructura cristalina por rayos X de un compuesto final hecho con 3B (EJEMPLO 2A) y, mediante el análisis por HRMN de ésteres de Mosher y de ésteres de Trost, de los ésteres hechos a partir de 3B (se usó *tert*-butil-4-[(2R-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-carboxilato, preparado como se describe en la síntesis del compuesto INTERMEDIO (R)-8). Ambos isómeros epóxido encuentran utilidad en la presente invención.

40 INTERMEDIO 3B (Método 2)



45 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 3-hidroximetil-2-metil fenol

50 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con agitador en su parte superior, se le cargó NaBH_4 (87,0 g, 2,30 mol) y THF (3,0 l) y la suspensión resultante se enfrió a 10 $^{\circ}$ C. A la suspensión después se le añadió ácido 3-hidroxi-2-metil benzoico (175 g, 1,15 mol) en porciones durante 20 min ($T_{\text{máx}}$ 17 $^{\circ}$ C). Se formó una suspensión agitable y se maduró durante 45 min adicionales a 10-15 $^{\circ}$ C después de lo cual se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (321 ml, 2,53 mol) lentamente durante 1,5 horas. La suspensión se maduró a 10 $^{\circ}$ C-15 $^{\circ}$ C durante 2 h, después se

ensayó para determinar la finalización de la reacción (conversión del 98,5 %). La suspensión se enfrió a <10 °C y se inactivó con 931 ml de MeOH *lentamente durante 1,5 h (desprendimiento de gas)*. La suspensión resultante se maduró durante la noche a TA. El lote se enfrió a <10 °C después se inactivó con HCl 1 N (1,5 l) para obtener una solución homogénea (solución de pH ~ 1), que se maduró durante 30 min y después los disolventes orgánicos se retiraron mediante evaporación rotatoria a aproximadamente el 1,8 l del volumen total de la reacción (la temperatura del baño se ajustó a 50 °C; la temperatura interna del concentrado después de la evaporación rotatoria era de ~ 40 °C). La suspensión se mantuvo a 45 °C durante 30 min y después se enfrió lentamente a 15 °C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua fría (15 °C) (300 ml, 2 veces), proporcionando 3-hidroximetil-2-metil fenol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,11 (s, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

Etapa B: 4-Bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol

Se disolvió 3-hidroximetil-2-metil fenol (113,9 g, 824,0°mmol) en una mezcla de acetonitrilo (850 ml) y ácido trifluoroacético (750,0 ml, 9,735°mmol) en un matraz de 3 bocas de 5 l en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -33 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (141 g, 791°mmol) durante 15 minutos, con la temperatura durante la adición en el intervalo de -35 a -33 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min adicionales durante los cuales la temperatura disminuyó a -40 °C. El baño de enfriamiento se retiró y se añadió carbonato de potasio (741,0 g, 5,358°mmol) diluido con agua hasta un total de 1,0 l. Se observó la liberación de gases y la temperatura aumentó a 25 °C. Se añadió MTBE (1,5 l) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron. La capa acuosa se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con MTBE (1 l) + EtOAc (500 ml), y después MTBE (500 ml) + EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (240 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se retiró mediante filtración, se lavó con MTBE adicional y se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (684 ml, 2 volúmenes) y la suspensión se calentó a 40 °C para producir una solución homogénea. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron seis volúmenes de heptano y la suspensión se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y los cristales se lavaron heptano:MTBE 4:1 (500 ml), seguido de heptano (500 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,52 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

Etapa C: 5-Hidroxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona

A un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador en su parte superior, entrada de N₂ y condensador, se le cargaron 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol (100 g, 461°mmol), CuCN (83,0 g, 921°mmol) y DMF (500 ml). La solución se rocó con N₂ durante 15 min y después se calentó a 145 °C para obtener una solución homogénea. La solución se maduró a 145 °C durante 2 h, después, la mezcla de reacción se enfrió a 95 °C. Se añadieron 41,5 ml de agua (rociados con N₂) y la reacción se maduró durante 20 h. La reacción se enfrió a TA y después los sólidos se filtraron a través de Solka Flok y la torta se lavó con 50 ml de DMF. A un matraz de 3 l que contenía 1 l de EtOAc se le añadió el filtrado de DMF. Se formó un recubrimiento de precipitado en el fondo del matraz. La suspensión de DMF/EtOAc se filtró a través de Solka Flok y la torta se lavó con 250 ml de EtOAc. El filtrado resultante se lavó con solución de salmuera al 5 % (500ml, 3 veces). Las capas acuosas se extrajeron con 500 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Los sólidos se suspendieron en 250 ml de MTBE a temperatura ambiente después se filtraron y se lavaron con 100 ml de MTBE. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente, proporcionando 5-hidroxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

Etapa D: 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

Se suspendió 5-hidroxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (46,8 g, 285°mmol) en diclorometano (935 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador en su parte superior en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (59,5 ml, 427°mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 3,8 °C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (67,4 ml, 399°mmol) mediante un embudo de adición durante 50 min, manteniendo la temperatura a <10 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 min adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), después se agitó con DARCO® KB (carbón activado, 25 g) durante 15 min. La mezcla bifásica se filtró a través de Solka Flok, lavando con diclorometano adicional y se transfirió a un embudo de decantación, después de lo cual se diluyó con agua adicional (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera al 10 % (200 ml). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El sólido de color rojo naranja se adsorbió en gel de sílice (27,5 g) y se eluyó a través de un lecho de gel de sílice (271 g) con acetato de etilo al 25 %/hexanos. La solución resultante se concentró al vacío cristalizándose el producto durante la concentración. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con heptano y se secó al vacío y en atmósfera de nitrógeno, proporcionando 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa E: 5-(1-Butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona

5 A un matraz de 3 bocas de 1 l se le cargó 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (63,0 g, 213^ommol), DMF (315 ml), butil vinil éter (138 ml, 1,063^ommol), después Et₃N (35,6 ml, 255^ommol). La solución se roció con N₂ durante 20 min. A la solución se le añadió Pd(OAc)₂ (1,19 g, 5,32^ommol) y DPPP (2,41 g, 5,85^ommol) y se roció durante 10 min adicionales, después se calentó a 80 °C. Después de una maduración de 1 h, la solución se enfrió a <10 °C, después se inactivó con 630 ml de EtOAc y se lavó con NH₄Cl al 5 % (315 ml, 2 veces), salmuera al 10 % (315 ml, 2 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró mediante evaporación rotatoria y se lavó abundantemente con EtOAc (100 ml, 3 veces) para retirar el exceso de butil vinil éter, proporcionando 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

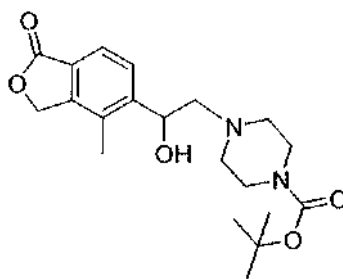
15 Etapa F: 5-(2-Bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona

A un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador en su parte superior se le añadieron 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (55,8 g) y THF (315 ml). La solución se enfrió a <5 °C después de lo cual se añadió agua (79 ml) y la solución se mantuvo a <5 °C. Después se añadió NBS (41,6 g) en porciones mientras se mantenía la T_{máx} = 19 °C. Después, la solución se calentó a TA durante 30 minutos. Se añadió HBr (48 %, 0,241 ml) y la reacción se maduró a TA durante aproximadamente 1 h después de lo cual a continuación se añadieron 236 ml de agua al lote. Se usa un baño de agua para mantener la temperatura a 20 °C. Se añadieron otros 315 ml de agua (composición del disolvente THF:agua 1:2) y la suspensión se enfrió a 15 °C. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con THF:agua 1:2 frío (15 °C): 150 ml de lavado de desplazamiento seguido de 100 ml de lavado de la suspensión. Los sólidos se secaron al vacío a TA para proporcionar 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

30 Etapa G: 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se cargó 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (48,8 g, 181^ommol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador en su parte superior, un termopar y una camisa calefactora. Se añadió 2-propanol (1,22 l), seguido de 610 ml de tampón fosfato de potasio 0,1 M de pH 7. Se cargó solución tampón (610 ml) en un matraz erlenmeyer de 1,0 l y se añadieron 2,44 g de NADP al matraz erlenmeyer y se removió para disolverlo. Se añadió una enzima reductora, KRED MIF-20 (2,44 g) (disponible en Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, tel. 1-650-421-8100) al matraz erlenmeyer y la mezcla se removió para disolver los sólidos. La solución resultante se añadió al matraz de fondo redondo de 5 l, que después se calentó a 28 °C y se maduró durante 6 horas, momento en el que la reacción se enfrió a TA y se añadió trietilamina (50,2 ml, 360^ommol). La solución resultante se maduró a 40 °C durante 1 h. La solución de suspensión ligera se enfrió a TA, después de lo cual se añadieron 122 g de NaCl. La solución se maduró a TA, después se extrajo con 1,22 l de acetato de isopropilo (IPAc). La capa acuosa se volvió a extraer con 400 ml de IPAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 400 ml de solución de salmuera al 20 %, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes se recogieron en 100 ml de IPAc (suspensión espesa). Se añadieron hexanos (400 ml) y la suspensión se maduró a TA después se filtró y se lavó con hexanos:solución de IPAc 5:1 (150 ml). Los sólidos cristalinos se secaron al vacío a TA para proporcionar 4-metil-5-[(2R) oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10 (dd, *J* = 4,0, 2,8, 1H), 3,26 (dd, *J* = 5,6, 4,0, 1H), 2,72 (dd, *J* = 5,6, 2,8, 1H), 2,42 (s, 3H).

50 INTERMEDIO 4



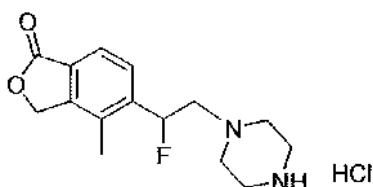
1.1-dimetiletil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato

55 A un tubo para microondas de 25 ml se le añadieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,2 g, 6,0^ommol, 1,0 eq) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 9,0^ommol, 1,5 eq). A la mezcla se le añadió EtOH (15 ml). La

reacción se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida proporcionando 1,1-dimetiletil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,80 (1H, s), 7,26 (1H, s), 5,25 (2H, s), 5,10 (1H, dxd, J = 3,0 Hz, J = 10,8 Hz), 3,50 (4H, m), 2,73 (2H, m), 2,53-2,40 (4H, m), 2,28 (3H, s, Me), 1,47 (9H, s). CL-EM (IE, m/z): 377,1 [M+1]⁺; t_R = 2,1 min.

INTERMEDIO 5



10

Clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ilet)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 1,1-dimetiletil-4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato

15

Se añadió 1,1-dimetiletil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (0,500 g, 1,46^ommol) a un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación y se disolvió en THF (4 ml). A la solución se le añadieron DAST (0,232 ml, 1,76^ommol) y trietilamina (0,175 ml, 1,33^ommol) y posteriormente se agitaron durante 45 min; la CL así como la TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se absorbió en gel de sílice y se cargó en la columna de sílice. Se obtuvo el compuesto 1,1-dimetiletil-4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato.

20

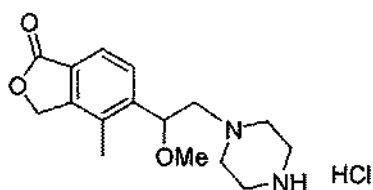
Etapa B: clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ilet)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

25

Se trató 1,1-dimetiletil-4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (0,18 g) con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad. El análisis por CL indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación del compuesto clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ilet)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz), δ 7,744 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,612 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,264-6,167 (m, 1H), 5,382 (s, 2H), 3,362-3,309 (m, 2H), 3,255-3,125 (m, 8H), 3,078-3,049 (m, 1H), 2,499 (s, 3H).

30

INTERMEDIO 6



35

Clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-ilet]-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 1,1-dimetiletil-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato

40

Se combinó 1,1-dimetiletil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (0,10 g, 0,27^ommol) en un matraz de 50 ml con DMF (2 ml) y DCM (1 ml) y el matraz se colocó en un baño de enfriamiento a -20 °C. Después, la mezcla se trató con NaH (0,021 g, 0,53^ommol) y se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de yodometano (0,0414 ml, 0,664^ommol) a -20 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más, después de lo cual el análisis por CL así como mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se absorbió en gel de sílice en el que se separó en la columna de sílice; para obtener 1,1-dimetiletil-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato aislado.

45

50

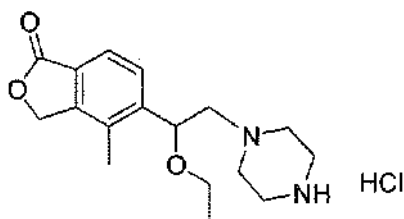
Etapa B: Clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-ilet]-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se trató 1,1-dimetiletil-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a

sequedad. El análisis por CL indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación del compuesto clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-il-etil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz), δ 7,747 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,577 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,402-5,388 (m, 2H), 5,113 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,850 (s, 3H), 3,496-3,327 (m, 8H), 3,228-3,140 (m, 3H), 2,500 (s, 3H).

5

INTERMEDIO 7

10 Clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-il-etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-onaEtapa A: 1,1-dimetiletil-4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato

Se disolvió 1,1-dimetiletil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (0,15 g, 0,40^ommol) en un matraz de 50 ml en DMF (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) y el matraz se colocó en un baño de enfriamiento a -30 °C. Después, la mezcla se trató con NaH (0,023 g, 0,99^ommol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, seguido de tratamiento con yodoetano (0,080 ml, 0,99^ommol) a -30 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más después de lo cual la CL así como la TLC (MeOH al 5 % en DCM) indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se absorbió en gel de sílice en el que se separó en la columna de sílice para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,683 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,554 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,200 (s, 2H), 3,356 (s, 1H), 2,899-2,810 (m, 5H), 2,703-2,660 (m, 8H), 2,253 (m, 2H), 1,405 (s, 3H), 1,386 (s, 9H).

25

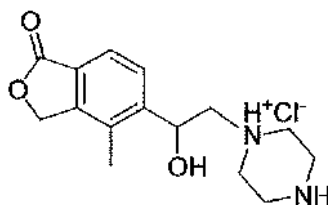
Etapa B: Clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-il-etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se trató 1,1-dimetiletil-4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El análisis por CL indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación de clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-il-etil]-4-metil-2-benzofuran-(3*H*)-ona.

CL-EM (IE, *m/z*): 305 [M+1]⁺; t_R = 0,69 min.

35

INTERMEDIO 8

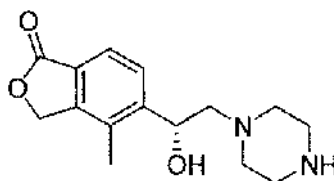
Clorhidrato de 1-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-ilo

Se trató *tert*-butil-4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (800 mg, 2,1^ommol, 1,0 eq) con HCl 4 N en dioxano (4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se concentró. El producto se secó con bomba de alto vacío durante 6 h. El intermedio se convierte a menudo en la base libre correspondiente antes de su uso mediante el reparto entre solución de Na₂CO₃ saturado y CHCl₃-IPA (3:1).

CL-EM (IE, *m/z*): 277,1 [M+1]⁺; t_R = 0,4 min.

45

INTERMEDIO (R)-8 (base libre)

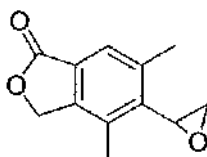
5 5-[(1R)-1-hidroxi-2-piperazin-1-iletíl]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2R)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (1020 mg, 5,40^ommol) y una barra de agitación se le añadieron 1-Boc piperazina (800 mg, 4,3^ommol) y EtOH (15 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 1 hora. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos-EtOAc con EtOH al 10 %: gradiente del 0 ~ 100 %) y el disolvente se retiró para proporcionar *tert*-butil-4-[(2R-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil)piperazina-1-carboxilato. CLEM M+1 (calc. 377,20, encontrado 377,13). Este producto se trató con TFA puro durante 15 minutos para retirar el grupo Boc. Después de la retirada del TFA a presión reducida, el residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso y volvió a extraer con CHCl₃-IPA (3:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-[(1R)-1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,38, 5,35 (sistema AB, *J* = 15,4, *J* = 16,7, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,9 Hz, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); CL/EM: (IE, *m/z*) [M+1]⁺ = 277,03.

20

INTERMEDIO 9

25 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico

Se disolvieron ácido 2,4-dimetilbenzoico (7,00 g, 46,6^ommol) y NBS (12,4 g, 69,9^ommol) en TFA (150 ml). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. El análisis por CL así como mediante TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM, se absorbió sobre gel de sílice y se cargó en una columna de sílice de MPLC para la separación. El producto deseado se separó usando el sistema disolvente de hexanos/EtOAc (1/1) para proporcionar ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico. También se aisló el ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico isomérico no deseado. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,868 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,793 (s, 3H), 2,526 (s, 3H).

35

Etapa B: (3-bromo-2,4-dimetilfenil)metanol

Se trató el ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico (6,50 g, 28,4^ommol) en THF (50 ml) con complejo borano tetrahidrofurano (42,6 ml, 42,6^ommol) y se agitaron durante 12 h. El análisis por CL indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad, se volvió a disolver en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El (3-bromo-2,4-dimetilfenil)metanol resultante se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,227 (m, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,122 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,730 (m, 2H), 2,492 (s, 3H), 2,456 (s, 3H).

45

Etapa C: 5-bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se añadieron (3-bromo-2,4-dimetil-fenil)metanol (2,0 g, 9,3^ommol.) y trifluoroacetato de talio (III) (7,50 g, 14,0^ommol) a un matraz de 250 ml que contenía una barra de agitación. El matraz se colocó en un baño de enfriamiento a 0 °C. Al matraz se le añadió TFA (150 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El TFA se retiró a presión reducida a 30 °C y el residuo resultante se volvió a disolver en dicloroetano y se concentró dos veces (100 ml, 2 veces). Después, el residuo se bombeó a alto vacío durante 45 min. Al residuo secó después se le añadieron dicloruro de paladio (165 mg, 0,930^ommol), cloruro de litio (788 mg, 18,6^ommol) y cloruro de magnesio (750 mg, 18,6^ommol). La mezcla resultante se disolvió en MeOH (160 ml). Después, la mezcla se desgasificó y se purgó con CO (3 veces). El matraz en atmósfera de CO se agitó a temperatura ambiente durante 4

55

horas; el color de la mezcla de reacción cambió de color blanco a color crema después a color parduzco. El color de la reacción después finalmente cambió de color parduzco a color negro momento en el que la reacción se había completado según lo evidenciado mediante el análisis por CL así como mediante TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3). La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1 l que contenía DCM (400 ml) y EtOAc (400 ml).

5 Después, la solución se pasó a través de un lecho de celita y se aclaró varias veces con DCM hasta que todo el material orgánico había pasado a través. La solución se concentró después a sequedad, se redisolvió en DCM, se absorbió en gel de sílice y se separó sobre columna de sílice para proporcionar 5-bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. CL-EM: M+1 = 242.

10 Etapa D: 5-etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se combinaron juntos 5-bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (375 mg, 1,56°mmol), vinil trifluoroborato de potasio (417 mg, 3,11°mmol), Pd(dppf)Cl₂ (127 mg, 0,156°mmol) y trietilamina (409 ml, 3,11°mmol) en EtOH (10 ml) y se calentaron a 140 °C durante 30 min. El análisis por CL así como mediante TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se redisolvió en diclorometano, se absorbió en gel de sílice, se concentró y se cargó en una columna de sílice de MPLC para la separación para proporcionar 5-etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

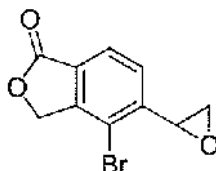
15 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,626 (s, 1H), 6,771-6,712 (m, 1H), 5,746-5,723 (m, 1H), 5,383-5,346 (m, 1H), 5,254 (s, 2H), 2,415 (s, 3H), 2,349 (s, 3H).

20 Etapa E: 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se combinaron juntos 5-etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (150 mg, 0,797°mmol), mCPBA (275 mg, 1,59°mmol) en DCM (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de Na₂S₂O₃, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante después se redisolvió en DCM, se absorbió sobre gel de sílice, se concentró y se cargó en una columna de sílice para la separación proporcionando 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

30 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,591 (s, 1H), 7,296 (s, 1H), 5,252 (s, 2H) 4,028 (s, 1H), 3,762-3,749 (m, 1H), 3,299 (s, 1H), 2,524 (s, 3H), 2,423 (s 3H).

INTERMEDIO 10



35

4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

40 Etapa A: 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (12,0 g, 56,3°mmol) y NBS (15 g, 84°mmol). Después se añadió ácido triflico (50 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 días. El análisis por TLC de la mezcla de reacción mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se vertió en hielo y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió en gel de sílice y se sometió a purificación en columna de sílice de MPLC para proporcionar 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. CL-EM: M+1 = 291.

45

50 Etapa B: 4-bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se calentaron 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (3,00 g, 10,3°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (12,7 g, 20,6°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (839 mg, 1,03°mmol) en TEA (2,7 ml) y EtOH (15 ml) a 60 °C durante 2 h. El análisis por TLC mostró una reacción limpia y completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se sometió a purificación sobre gel de sílice para proporcionar 4-bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

55

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,867 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,768 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,184-7,127 (m, 1H), 5,957 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,643 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,251 (m, 2H).

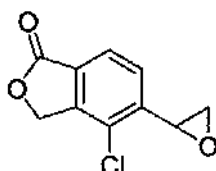
60 Etapa C: 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 4-bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (2,00 g, 8,37°mmol) en DCM (20 ml) se le añadió

lentamente mCPBA (2,60 g, 8,37^ommol) a 0 °C. El matraz se calentó a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 12 horas. El análisis por TLC así como mediante CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,896 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,547 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,274 (m, 2H), 4,273 (s, 1H), 3,314 (s, 1H), 2,733 (s 1H).

INTERMEDIO 11



4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol

A una solución de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (8,10 g, 51,7^ommol) en MeOH se le añadió NaBH₄ (1,96 g, 51,7^ommol) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La TLC mostró una conversión limpia en una mancha más polar. La reacción se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol se utilizó en la Etapa B sin purificación adicional.

Etapa B: 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol

Al matraz cargado con 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol de la etapa A y una barra de agitación se le añadieron NBS (10,8 g, 60,5^ommol) y TFA (50 ml). La reacción se dejó en agitación durante 16 horas a TA. La TLC mostró la reacción completa en ese momento. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Un par de regioisómeros se recogieron a partir de la separación. La mancha menos polar era el 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol deseado de acuerdo con el análisis de RMN NOE. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H).

Etapa C: 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol (2,44 g, 10,3^ommol) y una barra de agitación se le añadieron CuCN (2,76 g, 30,8^ommol) y DMF (25 ml). El matraz se equipó con un condensador y se purgó tres veces con nitrógeno. Después, la solución se calentó a 145 °C durante 2 horas. En ese punto, se añadió agua (0,555 ml, 30,8^ommol) a la reacción mediante una jeringa y la reacción se mantuvo a 100 °C durante otras 24 horas. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celita para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con solución saturada de NH₄OAc, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se recogió 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona después de la retirada de los disolventes. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,13 (ancho, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

Etapa D: 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución fría de 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,39 g, 7,53^ommol) en DCM (25 ml) se le añadió base de Hunig (3,29 ml, 18,8^ommol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,54 ml, 15,1^ommol). La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. El análisis por TLC mostró el consumo completo de todos los materiales de partida. La reacción se diluyó con hexano y se lavó con agua. La solución se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el triflato intermedio. LC-EM (*M*+1 = 317).

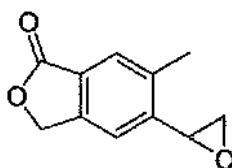
Al triflato se le añadieron una barra de agitación, viniltrifluoroborato de potasio (1,33 g, 9,90^ommol), PdCl₂(dppf) (0,243 g, 0,332^ommol), trietilamina (1,89 ml, 13,3^ommol) e iso-propanol (50 ml). La mezcla se purgó tres veces con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La TLC mostró la reacción completa en ese momento. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 11, 17,5 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H).

Etapa E: 4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,1 g, 5,7^ommol) en DCM (40 ml) se le añadió m-CPBA (1,9 g, 8,5^ommol). La solución se dejó en agitación a TA durante 16 horas. El análisis por TLC y CL mostró la formación del producto deseado, junto con algo de material de partida intacto. La reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ y Na₂CO₃, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

INTERMEDIO 12 (racemato y enantiómeros individuales)

6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (15,0 g, 70,4^ommol), alil-tributil-estannano (25,6 g, 77,5^ommol), LiCl (11,8 g, 282^ommol) y Pd(PPh₃)₄ (1,2 g, 1,0^ommol) en 100 ml de tolueno se calentó en atmósfera de N₂ a 90-100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con 250 ml de EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó a través de una columna (DCM/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa B: 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (13,5 g, 45,2^ommol) en 200 ml de DCM/MeOH (V/V = 1:1) se le burbujeó O₃ a -78 °C durante 30 min y se le burbujeó N₂ durante otros 15 min a -78 °C. Después se añadieron 20 ml de Me₂S y la mezcla se agitó a ta durante una noche antes de concentrar a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y después se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (5,90 g, 155^ommol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con ácido cítrico (ac.) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Etapa C: 5-(2-hidroxietyl)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución enfriada (0 °C) de 5-(2-hidroxietyl)-2-benzofuran-1(3H)-ona (9,00 g, 50,6^ommol) en 100 ml de TfOH se le añadió NIS (12,5 g, 55,6^ommol), después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se vertió en agua con hielo (500 ml). La solución se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar la 5-(2-hidroxietyl)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona deseada (6 g) y el subproducto isomérico 5-(2-hidroxietyl)-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,93 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Etapa D: 5-(2-hidroxietyl)-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz cargado con 5-(2-hidroxietyl)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (6,00 g, 19,7^ommol) y una barra de agitación se le añadieron Pd₂(dba)₃ (452 mg, 0,493^ommol), PPh₃ (1 g, 4^ommol) y NMP (50 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 50 °C durante 10 min, seguido de la adición de CuI (375 mg, 1,97^ommol). Después, la mezcla se calentó durante otros 10 min. Se añadió Sn(CH₃)₄ (5,30 g, 29,6^ommol) en la reacción y se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(2-hidroxietyl)-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

Etapa E: metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo

5 A una solución de 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,20 g, 6,25^ommol) y TEA (2,5 g, 25^ommol) en DCM (100 ml) se le añadió MsCl (1,40 g, 12,5^ommol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo recogido se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa F: 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

10 A una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo (2,00 g, 7,41^ommol) y TEA (5 ml) en DCM (50 ml) se le añadió DBU (5 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y después se diluyó con 50 ml de DCM, se lavó con HCl 2 N en tres veces y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-TLC para proporcionar 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa G: 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

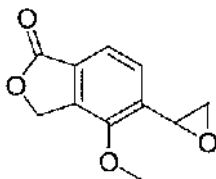
20 A una solución de 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,00 g, 5,75^ommol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,50 g, 17,4^ommol) en 50 ml de DCM a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel indicador de KI no cambió de color. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró. El residuo se purificó a través de una columna de sílice para proporcionar el producto 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

25 CL-EM M+1 (calc. 191, encontrado 191).
Los enantiómeros del producto se resolvieron mediante HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD-H 250 × 4,6^omm) D.I., 5 µm; Fase móvil: metanol al 15 % en MeCN).

Isómero A: CL-[EM M+1] 191.

Isómero B: CL-[EM M +1] 191.

30 INTERMEDIO 13

4-(metiloxi)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: (3-Bromo-2-metoxifenil)metanol

40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico (4,0 g, 17^ommol, 1,0 eq) en THF (100 ml). La solución se enfrió a 0 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota complejo borano/THF (1 N, 17,3 ml, 17,3^ommol). La solución se calentó a t.a. y se dejó en agitación a t.a. durante 15 h. La reacción se inactivó con la adición de cloruro de amonio acuoso y se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N seguido de solución acuosa de bicarbonato de sodio, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó sin purificación.

45 CL-EM (IE, *m/z*): 200,95 [M+1-OH]⁺; *t_R* = 2,27 min.

Etapa B: 5-Bromo-4-metoxi 2-benzofuran-1(3H)-ona

50 A un matraz cargado con (3-bromo-2-metoxifenil)metanol (3,0 g, 14^ommol, 1,0 eq) se le añadió trifluoroacetato de talio (10,0 g, 18,4^ommol, 1,3 eq). A la mezcla anterior se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h, después se concentró. El exceso de TFA se retiró usando una bomba de alto vacío. Al residuo se le añadieron cloruro de paladio (245 mg, 1,38^ommol, 0,1 eq), óxido de magnesio (1,10 g, 27,6^ommol, 2,0 eq) y metanol (35 ml). La reacción se purgó con monóxido de carbono tres veces y se agitó en atmósfera de CO a temperatura ambiente durante 2 h. A esta solución se le añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice. Las fracciones que contenían 5-bromo-4-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona se concentraron. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,72 (1H, aromático, d, *J* = 8,0 Hz), 7,49 (1H, aromático, d, *J* = 8,0 Hz), 5,44 (2H, s, CH₂ lactona), 4,00 (3H, s, Me). CL-EM (IE, *m/z*): 244,88 [M+1]⁺; *t_R* = 2,67 min.

Etapa C: 4-Metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

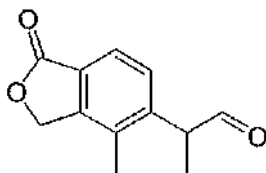
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 5-bromo-4-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona (430 mg, 1,8°mmol, 1,0 eq), trifluoro(vinil)borato de potasio (474 g, 3,5°mmol, 2,0 eq), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (144 mg, 0,2°mmol, 0,1 eq) y trietilamina (493 µl, 3,5°mmol, 2,0 eq). A la mezcla anterior se le añadió etanol (12 ml). El matraz se desgasificó y se llenó con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando biotage y los sistemas disolventes (EtOAc al 0-50 %/hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a 4-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7,62 (1H, aromático, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, aromático, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (1H, -CH=CH₂, dxd, J = 11,3 Hz, J = 17,8 Hz), 5,79 (1H, -CH=CH₂, d, J = 17,7 Hz), 5,24 (1H, -CH-CH₂, d, J = 11,3 Hz), 5,39 (2H, CH₂-O-, s), 3,88 (3H, Me, s).

15 Etapa D: 4-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-(3H)-ona

Se añadió 4-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (120 mg, 0,63°mmol, 1,0 eq) a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (327 mg, 1,89°mmol, 2,0 eq) en porciones. Después, la mezcla se purgó con N₂ y se agitó a t.a. durante 18 h. A la solución anterior se le añadió agua (5 ml). El producto en bruto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano/EtOAc al 0-50 %). Se obtuvo el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,56 (1H, aromático, d, J = 7,6 Hz), 7,31 (1H, aromático, d, J = 7,6 Hz), 5,50 (2H, m, CH₂ lactona), 4,23 (1H, m), 4,02 (3H, s, Me), 3,22 (1H, m), 2,72 (1H, m).

INTERMEDIO 14

30 2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanalEtapa A: 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (980 mg, 4,3°mmol), alil-tributil-estannano (1,7 g, 5,2°mmol), LiCl (550 mg, 12,9°mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 g) en tolueno anhidro se agitó a reflujo en atmósfera de N₂ durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-(3H)-ona.

Etapa B: ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético

A una solución agitada de 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,10 g, 11,2°mmol) en CCl₄ (50 ml), acetonitrilo (50 ml) y agua (75 ml) se le añadieron peryodato de sodio (12 g, 55,8°mmol) e hidrato de óxido de rutenio (210 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con 100 ml de DCM y 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético.

Etapa C: (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético (100 mg, 0,48°mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió 1,1-dimetiletil-N,N-bis(1-metiletil)imidocarbamato (485 mg, 2,50°mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con HCl 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Etapa D: 1,1-dimetiletil-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato

Una solución de (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (770 mg, 3,1°mmol) en 30 ml

de THF anhidro se enfrió a -78 °C. Se añadió NaHMDS (4,0°mmol) a la reacción gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió CH₃I (462 mg, 3,20°mmol) gota a gota a -78 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,80 (dd, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

10 Etapa E: ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico

A una solución de 1,1-dimetiletil-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato (400 mg, 1,4°mmol) en 10 ml de DCM anhidro se le añadió TFA (2,5 ml) gota a gota a t.a. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico en bruto, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

15 Etapa F: 5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico (300mg, 1,4°mmol) en 18 ml de THF anhidro se le añadió BH₃·THF (2 ml, 2°mmol) gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y después se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se inactivó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó a través de TLC preparativa para proporcionar 5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

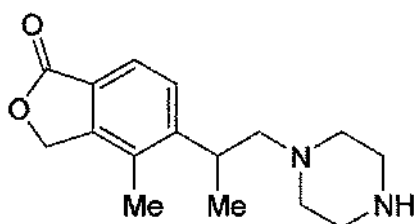
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

20 Etapa G: 2-4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-propanal

Se disolvió 5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (161 mg, 0,781°mmol, 1,0 eq) en DCM (6 ml). A la solución anterior se le añadió Peryodinano de Dess-Martin (397 mg, 0,937°mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadieron a la reacción DCM (10 ml), Na₂S₂O₃ (6 ml) y H₂O (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y formó dos capas. La capa inferior se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 9,70 (1H, s, CHO), 7,79 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,28 (2H, s), 3,27 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,50 (3H, d, *J* = 7,2 Hz).

INTERMEDIO 15



40 4-Metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-ilet)-2-benzofuran-1(3H)-ona

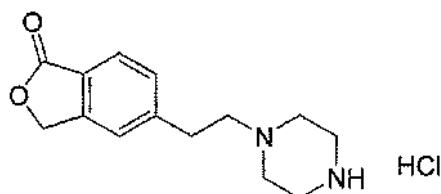
45 Etapa A: *tert*-Butil-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propil]piperazina-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvieron 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanal (100 mg, 0,49°mmol, 1,0 eq) y Boc-piperazina (91 mg, 0,49°mmol, 1,0 eq), en DCM (10 ml). A la solución anterior se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg, 0,98°mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Después, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con bicarbonato acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM). CL-EM (IE, *m/z*): 375,41 [M+1]⁺; t_R = 2,47 min.

50 Etapa B: 4-Metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-ilet)-2-benzofuran-1(3H)-ona

55 Se agitó *tert*-butil-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propil]piperazina-1-carboxilato (160 mg, 0,43°mmol) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró y se bombeó sobre la bomba de alto vacío durante la noche para proporcionar el producto deseado, que podría convertirse en su base libre mediante el reparto entre un disolvente orgánico y una solución saturada de NaHCO₃. CL-EM (IE, *m/z*): 275,38 [M+1]⁺; t_R = 0,38 min.

INTERMEDIO 16



5 Clorhidrato de 5-(2-(piperazin-1-il-etil)-2-1-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona

10 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l equipado con una barra de agitación, una válvula frestane, un termopar, un condensador y una camisa calefactora se cargó con tetrafluoroborato de tri-*t*-butil fosfonio (500 mg, 1,72°mmol), acetato de paladio (II) (250 mg, 1,1°mmol) y 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (100 g, 469°mmol). Se añadió DMF (1,88 l) al matraz y la mezcla se desgasificó tres veces alternando vacío y purga de nitrógeno. Se añadió solución de bromo(1,3-dioxolan-2-ilmetil)cinc (1,033 l, 516°mmol) disponible en el comercio a través de una

15 cánula y la mezcla se desgasificó de nuevo tres veces. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. El análisis por HPCL-EM indicó que la reacción no estaba completa. La mezcla se agitó a 85 °C durante 5 h más. Después, se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 2-metilTHF (2 l) y salmuera y la mezcla se agitó durante 5 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-metilTHF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con salmuera (4 l cada una), se secaron sobre

20 MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 1,5 kg), eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano para proporcionar 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona. EM: *m/z* 221 (M+1)⁺.

Etapa B: (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

25 Se combinó 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3H)-ona (61 g, 280°mmol) con agua (2,2 l) en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con un adaptador Claisen, un termopar, una barra de agitación y un burbujeador de nitrógeno. Se añadió solución acuosa de HCl (2 M, 1,14 l, 2,29 mol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 8 h. Después, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces

30 con 2 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído. EM: *m/z* 177 (M+1)⁺.

Etapa C: 1,1-dimetiletil-4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l equipado con un burbujeador de nitrógeno, un termopar y una barra de agitación se cargó con (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (46,1 g, 262°mmol) y diclorometano (1 l). Se añadió 1-Boc-piperazina (48,7 g, 262°mmol) en 1 l de diclorometano y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (111 g, 523°mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió agua (1 l) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de que

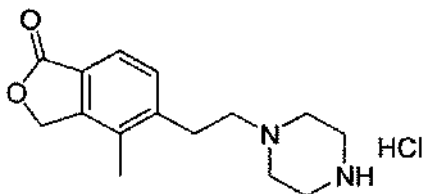
40 disminuyera el desprendimiento de gases la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (1 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-100 % de solución de metanol al 5 %/DCM (Disolvente A) a DCM puro (disolvente B) para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato.

45 Etapa D: clorhidrato de 5-(2-(piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3H)-ona

A 1,1-dimetiletil-4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (120 g, 347°mmol) en dioxano (800 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (87,0 ml, 347°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se almacenó al vacío durante la noche para proporcionar clorhidrato de 5-(2-(piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3H)-ona. Esto puede usarse tal cual o convertirse en la base libre mediante el reparto entre un disolvente orgánico y una solución saturada de NaHCO₃. EM: *m/z* 247 (M+1)⁺.

55

INTERMEDIO 17

5 Clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

10 A un matraz cargado con 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (320 mg, 1,409^ommol) y una barra de agitación se le añadieron alil tri-n-butilestaño (0,655 ml, 2,11^ommol), Pd(PPh₃)₄ (244 mg, 0,211^ommol), cloruro de litio (179 mg, 4,23^ommol) y tolueno (15 ml). La reacción se purgó con nitrógeno 2 veces y después se calentó a reflujo durante 4 horas. El producto se separó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

15 Etapa B: (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

20 Una solución de la olefina anterior (220 mg, 1,2^ommol) en MeOH (20 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución se le burbujeó ozono hasta que la reacción se volvió de color azul. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción para eliminar el exceso de ozono, seguido de la adición de DMS (0,870 ml, 11,7^ommol). La reacción se dejó calentar hasta la TA. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

25 Etapa C: 1,1-dimetiletíl-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato

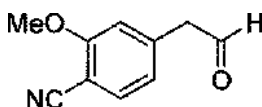
30 A una solución de (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (160 mg, 0,84^ommol) y 1-Boc piperazina (234 mg, 1,26^ommol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaCNBH₃ (149 mg, 2,52^ommol) y unas pocas gotas de ácido acético. La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 16 horas. La TLC mostró en ese momento una reacción buena y completa. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ ac y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante MPLC. Se recogió 1,1-dimetiletíl-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato después de la retirada de los disolventes. CLEM: m/z 361 (M+1)⁺.

35 Etapa D: clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-ona

40 Se trató 1,1-dimetiletíl-4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato (245 mg) con HCl 4 N en solución de dioxano y la reacción se controló hasta su finalización. La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-ona. El clorhidrato puede convertirse en la base libre según sea necesario mediante el reparto entre un disolvente orgánico (EtOAc, DCM o IPA al 30 %/CHCl₃) y solución saturada de Na₂CO₃.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO) δ ppm 12,4 (ancho, 1H), 9,80 (ancho, 2H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,64-3,27 (m, 10H).

45 INTERMEDIO 18

2-(Metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo50 Etapa A: (3-metoxi-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil)acetato de etilo

55 Se disolvió (4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo, (12 g, 57^ommol) en diclorometano anhidro (200 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,70 g, 0,10 equiv), seguido de trietilamina (9,6 ml, 69^ommol). Después, la solución se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco y acetona mientras estaba en atmósfera nitrógeno. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (9,6 ml, 57^ommol) lentamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar (3-

metoxi-4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]fenil)acetato de etilo, que se usó sin purificación adicional. CL/EM [(M+1)-CO₂Et]⁺ = 269,0; t_R = 3,5 min.

Etapa B: (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo

5 Se disolvió (3-metoxi-4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]fenil)acetato de etilo (16,6 g) en dimetilformamida anhidra (100 ml). Se añadió cianuro de cinc (3,4 g, 29^ommol) y la solución se purgó a minuciosamente con nitrógeno. Se añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,6 g, 4,9^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y de diluir con agua (200 ml), se añadió acetato de etilo (400 ml) y la mezcla se filtró para retirar cualquier sólido. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etil (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos orgánicos secos después se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida y el exceso de dimetilformamida se retiró mediante evaporación al vacío a 65 °C durante 1,5 h para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 2:3) para proporcionar (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 220,17; t_R = 1,36 min.

20 Etapa C: 4-(2-Hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo

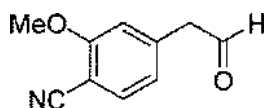
Se añadió LiBH₄ (1,7 ml, 3,4^ommol, 2 M en THF) a una solución agitada de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (0,50 g, 2,4^ommol) en THF (25 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-hexanos (7:3 → 1:1) para proporcionar 4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,91 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,88 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,93 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz); CLEM: [(M+1)]⁺ = 178,3; t_R = 2,1 min.

30 Etapa D: 2-Metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (1,5 g, 8,5^ommol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,6 g, 8,5^ommol) en una porción. La mezcla se agitó durante 12 h a t.a. y se inactivó con una mezcla 1:1 de solución saturada de Na₂S₂O₃ (40 ml) y NaHCO₃ saturado (40 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (70 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 1H, *J* = 1,1 Hz), 6,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 2H); CLEM: [(M+1)]⁺ = 176,26; t_R = 1,98 min.

40

INTERMEDIO 18 (método 2)



45 2-(Metiloxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa A: 2-(metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo

50 A un matraz de 50 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 2-metoxi-4-bromobenzonitrilo (0,30 g, 1,4^ommol), tetraquis paladio (82 mg, 0,071^ommol), aliltri-n-butilestaño (0,877 ml, 2,83^ommol) y cloruro de litio (0,120 g, 2,83^ommol). Después, la mezcla resultante se disolvió en tolueno anhidro (16 ml); el matraz se colocó en un baño de aceite y se calentó a 130 °C; la CL así como la TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicaron que la reacción se había completado. El matraz se sacó del baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente. Al matraz se le vertió EtOAc (40 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con NaCl acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después, se disolvió en DCM y se absorbió en gel de sílice. El gel de sílice después se cargó en una columna de sílice para la separación con los sistemas disolventes de hexanos/EtOAc (1/0,3); esto proporcionó 2-(metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo. CL-EM (IE, *m/z*): 174 [(M+1)]⁺; t_R = 2,10 min.

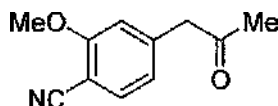
60 Etapa B: 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil) benzonitrilo

A un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación se le añadió el compuesto 2-(metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo (0,150 g, 0,866^ommol) y MeOH (8 ml). El matraz se colocó en un baño frío a -78 °C. Se burbujeó ozono

a través del matraz durante aproximadamente 10 min, seguido de la adición de sulfuro de dimetilo (1,5 ml, 0,024°mmol). El matraz se sacó del baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; la CL indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo.

5 CL-EM (IE, m/z): 176 $[M+1]^+$; t_R = 1,49 min.

INTERMEDIO 19



10

2-(Metiloxi)-4-(2-oxopropil)benzonitrilo

Etapa A: 4-(2-Hidroxiopropil)-2-metoxibenzonitrilo

15 A una solución agitada de 2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (1,5 g, 8,5°mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadieron 2,8 ml (8,5°mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la ta y se agitó durante 12 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano (30 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó sobre sílice

20 (EtOAc al 30 %/hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(2-hidroxiopropil)-2-metoxibenzonitrilo. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 3,4 Hz), 6,82 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,25 (d, 2H, J = 6,1 Hz); CLEM: $[(M+1)]^+$ = 192,30; t_R = 2,39 min.

Etapa B: 2-Metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo

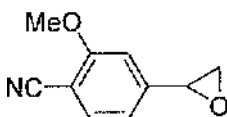
25

A una solución agitada de 4-(2-hidroxiopropil)-2-metoxibenzonitrilo (1,5 g, 7,6°mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4,2 g, 9,9°mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ saturado (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo. El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, 1H, J = 1,6 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,83 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); CLEM: $[(M+1)]^+$ = 190,32; t_R = 2,31 min.

30

35

INTERMEDIO 20



2-(Metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

40

Etapa A: Trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo

A una solución de vainillina (20,0 g, 131°mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (36 g, 263°mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo (54,0 g, 197°mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. Se añadió EtOAc (600 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:9 \rightarrow 3:7) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo.

45

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); CL/EM (IE, m/z) 284,98 $[M+1]^+$; t_R = 3,31 min.

50

Etapa B: 4-Formil-2-metoxibenzonitrilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo (37,0 g, 130°mmol), cianuro de cinc (61,0 g, 521°mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0) (22,6 g, 19,5°mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 110 °C durante 8 h. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 3:7) que proporcionó 4-formil-2-metoxibenzonitrilo.

55

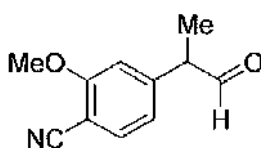
RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,08 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,06 (s, 3H); CL/EM (IE, m/z) 162,07 $[M+1]^+$.

60

Etapa C: 2-Metoxi-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo

A una solución fría de NaH (0,16 g, 3,9°mmol) en THF se le añadió (40 ml) gota a gota una solución de yoduro de trimetilsulfonio (0,91 g, 4,5°mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de N₂ durante 20 min. Se añadió la solución de 4-formil-2-metoxibenzonitrilo (0,60 g, 3,7°mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. El material de partida se había consumido como indicó la TLC (acetato de etilo al 25 %/hexanos). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10-30 %/hexanos) para proporcionar 2-metoxi-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 5,2 Hz, J = 4,1 Hz, 1H), 2,77 (J = 2,5 Hz, 1H); CL/EM (IE, m/z) 176,33 [M+1]⁺; t_R = 2,55 min.

INTERMEDIO 21

4-(1-metil-2-oxoetil)-2-(metiloxi)benzonitriloEtapa A: 2-(4-Ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo

A una solución de suspensión de NaH (0,18 g, 4,6°mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (50 ml) a °C en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,6°mmol) en THF (10 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se dejó que la mezcla se enfriara de nuevo a 0 °C. Se añadió yoduro de metilo (0,28 ml, 4,6°mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 15/1) para proporcionar 2-(4-ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,17 (c, 2H, J = 3,4 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,76 (c, 1H, J = 9,1 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,25 (t, 3H, J = 7,1 Hz); CLEM: [(M+1)]⁺ = 234,28; t_R = 3,12 min.

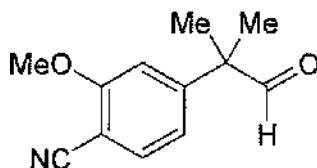
Etapa B: 4-(1-Hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo

Se añadió LiBH₄ (4,55 ml, 1,1°mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de 2-(4-ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo (0,17 g, 0,73°mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-hexanos (7:3 → 1:1) para proporcionar 4-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 1,4 Hz), 6,83 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,97 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 6,9 Hz); CLEM: [(M+1)]⁺ = 192,32; t_R = 2,32 min.

Etapa C: 2-Metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo (0,12 g, 0,63°mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,35 g, 0,82°mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado (20 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo en bruto. El residuo en bruto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. CLEM: [(M+1)]⁺ = 190,32; t_R = 2,47 min.

INTERMEDIO 22

5 4-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-2-(metiloxi)benzonitriloEtapa A: (3-Metoxi-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)acetato de etilo

10 Se disolvió (4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (12,0 g, 57,1^ommol) en diclorometano anhidro (200 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,70 g, 0,10 equiv), seguida de trietilamina (9,55 ml, 68,5^ommol). Después, la solución se enfrió en un baño de hielo seco y acetona mientras estaba en atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (9,60 ml, 57,1^ommol) lentamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el (3-metoxi-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)acetato de etilo en bruto. CL/EM [(M+1)-CO₂Et]⁺ = 269,0; t_R = 3,5 min.

Etapa B: (4-Ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo

20 El (3-metoxi-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)acetato de etilo en bruto (16,61 g) se disolvió posteriormente en dimetilformamida anhidra (100 ml). Se añadió cianuro de cinc (3,42 g, 29,1^ommol) y la solución se purgó minuciosamente con nitrógeno. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,61 g, 4,85^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y de diluir con agua (200 ml), se añadió acetato de etilo (400 ml). Se filtraron las capas combinadas para retirar cualquier sólido, el filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml, 2 veces), las porciones orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos orgánicos secos se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida y el exceso de dimetilformamida se retiró mediante evaporación al vacío a 65 °C durante 1,5 h para proporcionar el compuesto del título en bruto (20 g). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 2:3) para proporcionar (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo. RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL/EM (M+1) + = 220,17; t_R = 1,36 min.

Etapa C: 2-(4-Ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo

35 A una solución de suspensión de NaH (0,365 g, 9,12^ommol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (50 ml) a °C en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,56^ommol) en THF (10 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se dejó enfriar de nuevo a °C. Se añadió yoduro de metilo (0,570 ml, 9,12^ommol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 15/1) para proporcionar 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 4,17 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,96 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); CLEM: [(M+1)]⁺ = 248,33; t_R = 3,28 min.

Etapa D: 4-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo

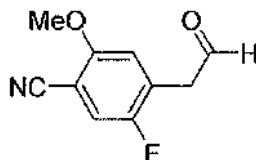
50 Se añadió LiBH₄ (0,485 ml, 0,971^ommol, 2 M en THF) a una solución agitada de 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (0,160 g, 0,647^ommol) en THF (25 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-hexanos (7:3 → 1:1) para proporcionar una mezcla inseparable que contiene principalmente 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,38 (s, 6H); CLEM: [(M+1)]⁺ = 206,35; t_R = 2,65 min.

Etapa E: 2-metoxi-4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo

60 A una solución agitada de 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo (0,120 g, 0,585^ommol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,322 g, 0,760^ommol) en una porción. La mezcla se agitó

durante 12 h a t_a y se inactivó con una mezcla 1:1 de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (20 ml) y NaHCO_3 saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el aldehído en bruto. El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: $[(M+1)]^+ = 204$; $t_R = 2,95$ min.

INTERMEDIO 23



10

5-fluoro-2-metiloxi-4-(2-oxoetil)benzonitriloEtapa A: (4-Ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo

15 Una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 0,33 g, 8,3 $^\circ$ mmol) en DMF seca (20 ml) se agitó y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadió malonato de di-*terc*-butilo (1,5 g, 7,1 $^\circ$ mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de la adición de 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo (1,0 g, 5,9 $^\circ$ mmol). La mezcla se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 4 h con agitación, después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo-agua (100 ml) y AcOEt (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos, 0 \rightarrow 10 %) para proporcionar el (4-ciano-5-fluoro-2-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo. CLEM: $[(M+1)-t\text{-Bu}, \text{CO}_2-t\text{-Bu}]^+ = 210,1$; $t_R = 2,2$ min.

20

Etapa B: Ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético

25

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de (4-ciano-5-fluoro-2-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo (1,3 g, 28 $^\circ$ mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se concentró a presión reducida y el residuo se trató con Et_2O (10 ml) para inducir la cristalización. Los cristales se recogieron mediante filtración para proporcionar ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético.

30 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 2H); CL/EM: $[(M+1)]^+ = 210,1$; $t_R = 0,62$ min.

Etapa C: (4-Ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo

35 A una solución de ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético (5,0 g, 24 $^\circ$ mmol) en metanol (50 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se le añadió cloruro de tionilo (2,3 ml, 31 $^\circ$ mmol) gota a gota. La mezcla se calentó lentamente a t_a y se agitó 12 h, después se concentró al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 2H).

40

Etapa D: 5-Fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo

45 A una solución de (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo (5,0 g, 22 $^\circ$ mmol) en THF (50 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se le añadió borohidruro de litio (14,6 ml, 29,1 $^\circ$ mmol). La reacción se agitó durante 12 h, después se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50 \rightarrow 100 %:Hex) proporcionó 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 2,92 (m, 2H); CL/EM: $[(M+1)]^+ = 196,2$; $t_R = 0,58$ min.

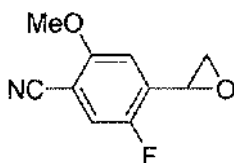
50

Etapa E: 5-Fluoro-2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

55 A una solución de 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (175 mg, 0,900 $^\circ$ mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,53 g, 1,2 $^\circ$ mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con NaHCO_3 (sat.) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el aldehído deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

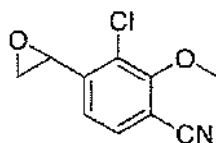
60

INTERMEDIO 24

5 5-Fluoro-2-metoxi-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

A una solución de 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (0,68 g, 3,5°mmol) y Et₃N (0,82 ml, 5,9°mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,33 ml, 4,2°mmol) a 0 °C. Después de 15 min la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (5 ml), se trató con DBU (0,79 ml, 5,2°mmol) y se agitó durante 2 h. La supervisión mediante TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La olefina resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (0,72 g, 4,2°mmol) a 0 °C. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5 → 80 %:hexano) para proporcionar 5-fluoro-2-metoxi-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,76 (m, 1H); CL/EM: [(M+1)]⁺ = 194,1; t_R = 0,58 min.

INTERMEDIO 25



25

Óxido de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etilenoEtapa A: (R,S)-2-(2-Cloro-4-ciano-3-fluorofenil)malonato de t-butilo, metilo

30

Se enfrió malonato de *t*-butilo, metilo (7,5 g, 43°mmol) en DMF (50 ml) en un baño de hielo antes de que se añadiese NaH (60 % en aceite mineral, 1,0 g, 42°mmol) en porciones durante 5 minutos con desprendimiento de hidrógeno. La suspensión se dejó calentar a ta durante 30 minutos momento en el que todo estaba en solución. Se añadió 3-cloro-2,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 28,8°mmol) en forma de un sólido y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas y después a TA durante 12 horas. La TLC (acetato de etilo al 15 %/hexanos) indicó que había todavía un poco de material de partida pero en su mayoría había producto a un *f_R* ligeramente inferior. La reacción se diluyó con éter y se inactivó en agua que contenía HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con éter y las capas etéreas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío El producto en bruto se recogió en metanol:diclorometano 1:1 (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que persistió el color amarillo para reesterificar cualquier ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se reconcentró. La mezcla de producto se separó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-10 %/hexanos, después, 10-20 %) para proporcionar primero algo de material de partida recuperado, después, una mezcla de producto y (R,S)-2-(2-Cloro-4-ciano-3-fluorofenil)malonato de *t*-butilo, metilo isomérico mediante RMN (900 mg), seguido del isómero producto del título limpio. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,448 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,0, 8,2, 1H).

45

Etapa B: (2-Cloro-4-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo

50

Una solución de (R,S)-2-(2-cloro-4-ciano-3-fluorofenil)malonato de *t*-butilo, metilo (4,80 g, 14,6°mmol) en TFA:diclorometano 1:1 (50:50 ml) se agitó a TA durante 20 horas y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol y se calentó a reflujo hasta que la descarboxilación fue completa mediante HPCL/EM y TLC. La mezcla se reconcentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-40 %/hexanos) para proporcionar el isómero producto del título limpio. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,234 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,1, 8,0 Hz, 1H).

55

Etapa C: (2-Cloro-4-ciano-3-metoxifenil)acetato de metilo

Una solución de (2-cloro-4-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo (1,40 g, 6,15°mmol) en metanol (30 ml) se dividió en dos viales para microondas (MO) de 20 ml. Se añadió carbonato de potasio (850 mg, 2 veces) a cada vial para MO. Cada uno se calentó en un microondas a 130 °C durante 60 minutos, tiempo en el que la HPCL/EM indicó que no quedaba material de partida y todo el producto se había hidrolizado al ácido. La mayor parte del metanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recogió en metanol:diclorometano 1:1 (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que persistió el color amarillo para reesterificar cualquier ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (de DCM al 40 %/hexanos a DCM al 100 %) para proporcionar el producto del título. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,139 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,468 (d, *J* = 8,0, 1H).

Etapa D: 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil) etanol

A una solución de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)acetato de metilo (700 mg, 2,92°mmol) en THF (30 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M (1,46 ml, 2,92°mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter y se inactivó en agua que contenía HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La mezcla de producto se separó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-40 %/hexanos) para proporcionar el producto del título. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,175 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

Etapa E: Metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etanal (205 mg, 0,969°mmol), DIPEA (0,846 ml, 4,84°mmol) y piridina (0,078 ml, 0,969°mmol) en DCM (3 ml) se trató gota a gota con cloruro de mesilo (0,110 ml, 1,417°mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con DCM y se lavó dos veces con ácido cítrico ac., después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20-50 %/hexanos) para proporcionar el intermedio del título. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,00 (s, 3H), 3,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,189 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,508 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

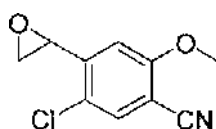
Etapa F: (2-Cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno

Una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etilo (207 mg, 0,714°mmol) en DCM (4 ml) se trató con DBU (0,538 ml, 3,57°mmol) y se agitó durante la noche a 40 °C. La TLC (acetato de etilo al 50 %/hexanos) mostró la conversión completa en una banda de UV intensa más rápida para el producto. Después, la reacción se diluyó con DCM y ácido cítrico ac. y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-20 %/hexanos) proporcionó el intermedio del título. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,09 (s, 3H), 5,59 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 11, 17,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).

Etapa G: Óxido de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno

Una solución de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno (120 mg, 0,620°mmol) en DCM (6 ml) se trató con m-CPBA al 85 % (208 mg, 0,930°mmol) y se agitó durante 5 horas a TA. Después, la reacción se diluyó con DCM y se agitó con bicarbonato de sodio saturado que contenía algo de bisulfito de sodio. Después, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas se lavaron con otra porción de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el epóxido del título en bruto. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,68 (dd, *J* = 2,6, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 4,1, 5,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,24 (dd, *J* = 2,5, 3,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 26

Óxido de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etilenoEtapa A: 2-(2-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)malonato de di-*t*-butilo

A hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 3,75 g, 94°mmol) en atmósfera de nitrógeno se le añadió DMF seca (150 ml) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se añadió malonato de di-*t*-butilo (8,1 g, 37,5°mmol) gota a gota durante 15 minutos mediante una jeringa con desprendimiento de hidrógeno. La suspensión se agitó durante 30 minutos tiempo después del cual se añadió 5-cloro-2,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 28,8°mmol) en DMF (10 ml) gota a gota durante 15 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas cuando la TLC (acetato de etilo al 15 %/hexanos) indicó producto en su mayoría. La reacción se diluyó con éter y se inactivó en agua que contenía cloruro de amonio ac. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2-10 %/hexanos) para proporcionar el producto del título. La RMN indicó aproximadamente una mezcla 6:1 de producto y el 2-(4-cloro-2-ciano-5-fluorofenil)malonato de di-*terc*-butilo isomérico. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 18H), 5,05 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,0, 1H) (isómero principal) y 1,46 (s, 18H), 4,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,0, 1H) (isómero secundario).

Etapa B: (2-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)acetato de metilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)malonato de di-*t*-butilo (9,10 g, 24,6°mmol) en TFA:diclorometano 1:2 (25:50 ml) se agitó a TA durante 3 horas y después se concentró al vacío para proporcionar un sólido (5,05 g) después de evaporar el tolueno dos veces. Una alícuota de 4 g del sólido se recogió en metanol:diclorometano 1:1 (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo de 5-15 %/hexanos que contenía DCM al 5 % para la solubilidad) para proporcionar la separación del isómero 4-cloro-2-ciano-5-fluorofenilo de mayor *f_R* y el isómero producto del título todavía impuro. Se repitió la cromatografía ultrarrápida (DCM al 50-100 %/hexanos) para proporcionar el producto del título limpio mediante RMN.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H).

Etapa C: (2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo

Una solución de (2-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)acetato de metilo (1,40 g, 6,15°mmol) en metanol (30 ml) se dividió en dos viales para microondas de 20 ml. Se añadió carbonato de potasio (850 mg, 2 veces) a cada vial. Cada vial se calentó en un microondas a 130 °C durante 60 minutos, tiempo en el cual la HPCL/EM indicó que no quedaba material de partida y todo el producto se había hidrolizado al ácido. La mayor parte del metanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recogió en metanol:diclorometano 1:1 (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió para reesterificar el ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. La cromatografía ultrarrápida (de DCM al 40 %/hexanos a DCM al 100 %) proporcionó el (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,139 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,468 (d, *J* = 8,0, 1H).

Etapa D: 2-(2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etanol

A una solución de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo (200 mg, 0,835°mmol) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M (0,835 ml, 1,67°mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter y se inactivó en agua que contenía HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La mezcla de producto se separó mediante MPLC (40+S; acetato de etilo al 20-60 %/hexanos) para proporcionar el producto del título. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,04 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,927 (s, 1H), 7,536 (s, 1H).

Etapa E: Metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etanol (205 mg, 0,969°mmol), DIPEA (0,846 ml, 4,84°mmol) y piridina (0,0780 ml, 0,969°mmol) en DCM (3 ml) se trató gota a gota con cloruro de mesilo (0,110 ml, 1,42°mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con DCM y se lavó dos veces con ácido cítrico ac., después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20-50 %/hexanos) proporcionó el intermedio del título. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,99 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,962 (s, 1H), 7,563 (s, 1H).

Etapa F: (2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno

Una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etilo (274 mg, 0,945°mmol) en DCM (4 ml) se trató con DBU (0,712 ml, 4,73°mmol) y se agitó durante 3 horas a 50 °C y después a TA durante 12 horas. La TLC (acetato de etilo al 50 %/hexanos) mostró la conversión completa a una banda de UV intensa más rápida para el producto. Después, la reacción se diluyó con DCM y ácido cítrico ac. y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las

capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20 %/hexanos) proporcionó el intermedio del título.

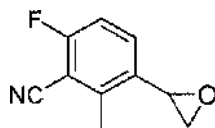
5 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,98 (s, 3H), 5,59 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11, 17,4 Hz, 1H), 7,115 (s, 1H), 7,557 (s, 1H).

Etapa G: Óxido de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno

10 Una solución de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno (130 mg, 0,671^ommol) en DCM (6 ml) se trató con m-CPBA al 85 % (226 mg, 1,10^ommol) y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente cuando se añadió otra porción de m-CPBA (115 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas y después se diluyó con DCM y se agitó con bicarbonato de sodio saturado que contenía algo de bisulfito de sodio. Después, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas se lavaron con otra porción de bicarbonato de sodio y salmuera,

15 se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el epóxido del título en bruto. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,67 (dd, *J* = 2,6, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 4,1, 5,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,22 (dd, *J* = 2,5, 3,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,564 (s, 1H).

INTERMEDIO 27



6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo

25 A una solución enfriada (0 °C) de 2-fluoro-6-metilbenzonitrilo (5,0 g, 37^ommol) en 100 ml de H₂SO₄ concentrado se le añadió NBS (6,93 g, 38,9^ommol). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y se vertió en hielo-agua (1 l). La solución se extrajo tres veces con EtOAc (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo.

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71-7,74 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Etapa B: 3-etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo

35 Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo (8,8 g, 41^ommol), tributil(vinil)estaño (14,3 g, 45,2^ommol), LiCl (5,20 g, 123^ommol) y Pd(PPh₃)₄ (2,3 g, 2,0^ommol) en tolueno (200 ml) se calentó a 100-110 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo.

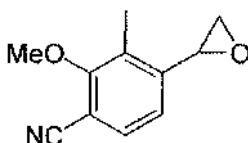
40 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54-7,58 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Etapa C: 6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo

45 A una solución enfriada (0 °C) de 3-etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo (6,05 g, 37,6^ommol) en 200 ml de DCM se le añadió m-CPBA (15,30 g, pureza del 85 %, 75,16^ommol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con solución saturada de Na₂SO₃ (300 ml, 4 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41-7,44 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 2,60-2,62 (m, 4H).

50

INTERMEDIO 28



3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

A una solución de DTPA (12,1 g, 0,120°mmol) en 20 ml de THF seco se le añadieron 2,5 M de n-BuLi (44 ml, 0,11°mmol) gota a gota en atmósfera de Ar a -78 °C y después la reacción se dejó calentar a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, la solución se añadió a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (20 g, 0,1°mmol) en 200 ml de THF seco gota a gota a -78 °C en atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 3 horas, después, se añadió MeI (15,6 g, 0,110°mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Después, la reacción se inactivó con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc (200 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron a un aceite de color marrón, que se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

10 Etapa B: 4-bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadió sodio (3,00 g, 130°mmol) en porciones en 80 ml de metanol y la mezcla se agitó durante 20 min hasta que el sodio se disolvió completamente. Después, se añadió 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (8,00 g, 37,3°mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas antes de enfriarse. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (300 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El sólido proporcionado se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 4-bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

20 Etapa C: 4-etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

La mezcla de 4-bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo (8,10 g, 35,8°mmol), vinil trifluoroborato de potasio (6,24 g, 46,6°mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (0,55 g, 0,70°mmol) en 160 ml de EtOH y 40 ml de TEA se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para proporcionar 4-etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo.

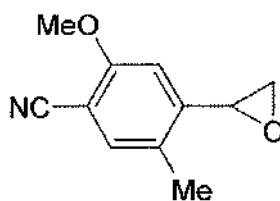
25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

30 Etapa D: 3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Una mezcla de 4-etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo (3,90 g, 22,5°mmol) y m-CPBA (85 %, 11,7 g, 67,6°mmol) en 300 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 120 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se lavó posteriormente con NaHCO₃ saturado (50ml), Na₂SO₃ saturado (50 ml), NaOH al 5 % (50 ml, 2 veces) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para proporcionar 3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,95-3,97 (m, 4H), 3,17-3,19 (m, 1H), 2,60-2,62 (m, 1H).

INTERMEDIO 29



40

5-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

45 Etapa A: 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído

A una solución de 2-metoxi-5-metilfenol (50,0 g, 362°mmol) en CH₂Cl₂ (1000 ml) a -5 °C se le añadieron cloruro de titanio (IV) (80,0 ml, 724°mmol) lentamente mediante una jeringa (la temperatura interna se mantuvo por debajo de 0 °C durante la adición) y diclorometil metil éter (52,9 ml, 593°mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y después se lavó con EtOAc y Et₂O para proporcionar 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); CL/EM: (IE, *m/z*) (M+1)⁺ = 167,0; t_R = 2,06 min.

50

55 Etapa B: Trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo

A una solución de 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído (20,0 g, 122°mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de potasio (33,3 g, 241°mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo (49,0 g, 181°mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. Se añadió EtOAc (600 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:9 → 3:7) para proporcionar trifluorometanosulfonato

60

de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 10,34 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); CL/EM: (IE, m/z) $[\text{M}+1]^+ = 298,97$; $t_{\text{R}} = 3,44$ min.

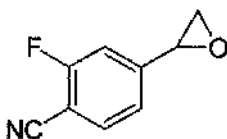
Etapa C: 4-Formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo

5 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo (35,0 g, 117 $^\circ$ mmol), cianuro de cinc (55,1 g, 469 $^\circ$ mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0) (20,34 g, 17,60 $^\circ$ mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 110 $^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante 8 h. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 3:7) que proporcionó 4-formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); CL/EM: (IE, m/z) $[\text{M}+1]^+ = 176,06$; $t_{\text{R}} = 2,71$ min.

Etapa D: 2-Metoxi-5-metil-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo

15 A una solución fría de NaH (1,20 g, 30,0 $^\circ$ mmol) en THF (300 ml) gota a gota se le añadió solución de yoduro de trimetilsulfonio (8,74 g, 42,8 $^\circ$ mmol) en DMSO (80 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 durante 20 min. Se añadió la solución de 4-formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo (5,00 g, 28,5 $^\circ$ mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 durante 1 h y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. El material de partida se había consumido como indicó la TLC (acetato de etilo al 25 %/hexanos). La mezcla de reacción se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se inactivó con la adición gota a gota de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10-30 %/hexanos) para proporcionar 2-metoxi-5-metil-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); CL/EM: (IE, m/z) $[\text{M}+1]^+ = 190,0$; $t_{\text{R}} = 2,85$ min.

INTERMEDIO 30



2-fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético

35 Una solución de diisopropilamina seca (16,5 g, 163 $^\circ$ mmol) en THF seco (150 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió con un baño de hielo seco/acetona a -78 $^\circ\text{C}$ y se añadió n-butil litio (2,50 M en hexano, 65,2 ml) lentamente. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a -78 $^\circ\text{C}$ de nuevo. Se añadió HMPA (30,0 ml, 168 $^\circ$ mmol), seguido de una solución de 2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (20,0 g, 148 $^\circ$ mmol) en 50 ml de THF seco. Después de agitar a -78 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas, se burbujó CO_2 a través de la solución durante 20 min y después la mezcla se calentó lentamente a 0 $^\circ\text{C}$. Después se añadió HCl 1 N hasta pH = 2 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58-7,61 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 3,72 (s, 2H).

Etapa B: 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo

50 Una solución de ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético (25,6 g, 143 $^\circ$ mmol) en 150 ml de THF seco se enfrió con hielo/agua y después se añadió $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ (10 M, 15,7 ml, 157 $^\circ$ mmol) lentamente. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,52-7,56 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 3,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Etapa C: metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etilo

60 A una solución de 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo (22,5 g, 136 $^\circ$ mmol) y MsCl (23,3 g, 205 $^\circ$ mmol) en 200 ml de DCM seco se le añadió TEA (27,5 g, 273 $^\circ$ mmol) gota a gota a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse a sequedad. El residuo se disolvió en 300 ml de EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etilo. EM m/z 244 ($\text{M}+1$) $^+$.

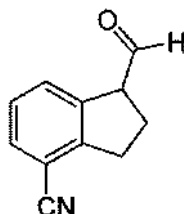
Etapa D: 4-etenil-2-fluorobenzonitrilo

A una solución de metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etil (35,0 g, 144^ommol) y trietilamina (50 ml) en DCM (200 ml) se le añadió DBU (50 ml) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-etenil-2-fluorobenzonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53-7,57 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,64-6,71 (m, 1H), 5,48-5,90 (m, 2H).

Etapa E: 2-fluoro-4-oxirano-2-ilbenzonitrilo

A una solución de 4-etenil-2-fluorobenzonitrilo (18,0 g, 122^ommol) en 200 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (74,8 g, 367,347^ommol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-fluoro-4-oxirano-2-ilbenzonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59-7,62 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,72-2,74 (m, 1H).

INTERMEDIO 31

1-formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitriloEtapa A: 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

A una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,00 g, 4,74^ommol) en 5 ml de DMF se le añadió Zn(CN)₂ (556 mg, 4,74^ommol) y Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0,14^ommol) y la mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas durante 1 h a 165 °C. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo.

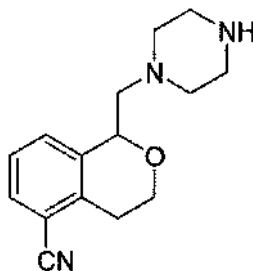
Etapa B: (1E)-1-[(metiloxi)metiliden]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (2 ml, 4^ommol, 2 M en THF) a una suspensión agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,47 g, 4,29^ommol) en THF seco (20 ml) a 0 °C durante 35 min y se añadió una solución de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (450 mg, 2,86^ommol) en THF (10 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar (1E)-1-[(metiloxi)metiliden]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 0,6 H), 6,22 (s, 0,4 H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H).

Etapa C: 1-formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

A una solución de (1E)-1-[(metiloxi)metiliden]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (250 mg, 1,05^ommol) en DCM (5 ml) se le añadió BBr₃ gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se vertió en hielo-solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 1-formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo en bruto (150 mg, bruto), que se utilizó para la siguiente etapa directamente. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,42-2,58 (m, 2H).

INTERMEDIO 32



5 1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo

Etapa A: 2-(2-bromofenil)etanol

10 A una solución de ácido (2-bromofenil)acético (100 g, 0,46°mmol) en THF seco (2 l) se le añadió NaBH₄ (29 g, 0,77 mol) en porciones. El contenido se enfrió a 0 °C y se añadió BF₃·Et₂O (123 ml, 0,77 mol) gota a gota durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso. El contenido se agitó durante 3 h y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 2-(2-bromofenil) etanol.

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,56 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 3,88 (s, J = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa B: 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo

20 Se añadió TiCl₄ (76 g, 0,4 mol) durante un período de 10 min a una mezcla enfriada con hielo de 2-(2-bromofenil)etanol (20 g, 0,1 mol) y bis(etiloxi)acetato de etilo (21,1 g, 0,120 mol) en 120 ml de CH₃NO₂. Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo/HCl 1 N acuoso. Se extrajo con DCM y se volvió a lavar con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,47 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,16-4,26 (m, 3H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 1H), 2,99-3,03 (m, 1H), 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Etapa C: ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico

30 A una solución de 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo (12,1 g, 42,4°mmol) en 200 ml de MeOH/THF/H₂O (2/2/1) se le añadió LiOH₂O (5,34 g, 0,127 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se retiraron al vacío y al residuo se le añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 4-5 en baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico.

35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,47 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapa D: 5-bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida

40 Una mezcla de ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico (9,10 g, 35,4°mmol) y CDI (4,14 g, 42,5°mmol) en 200 ml de DCM seco se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (5,99 g, 42,5°mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,71-2,87 (m, 2H).

Etapa E: 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído

50 Una solución de 5-bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida (3,0 g, 10°mmol) en 60 ml de THF anhidro se enfrió a -30 °C y después se añadió DIBAL-H (20°mmol). La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído en bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

55

Etapa F: 1,1-dimetiletil-4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato

Una solución de 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (1,62 g, 6,72°mmol), amina (1,25 g, 6,72°mmol) y NaBH(OAc)₃ (7,12 g, 33,6°mmol) en 50 ml de DCM anhidro se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,48-3,49 (m, 4H), 3,36 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,76-2,81 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

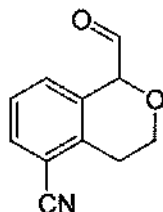
Etapa G: 1,1-dimetiletil-4-[(5-ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato

Una solución de 1,1-dimetiletil-4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato (210 mg, 0,51°mmol), Pd(PPh₃)₄ (118 mg, 0,100°mmol) y Zn(CN)₂ (120 mg, 1,0°mmol) en 10 ml de DMF anhidro se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas. Después de enfriarse a t.a. la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[(5-ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato.

Etapa H: 1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[(5-ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0,42°mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron 5 ml de HCl 4 N/dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 9H), 3,55-3,61 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 2H).

INTERMEDIO 33

1-formil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitriloEtapa A: 2-(2-bromofenil)etanol

A una solución de ácido (2-bromofenil)acético (100 g, 0,46°mmol) en THF seco (2 l) se le añadió NaBH₄ (29 g, 0,77 mol) en porciones. El contenido se enfrió a 0 °C y se añadió BF₃·Et₂O (123 ml, 0,770 mol) gota a gota durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso. El contenido se agitó durante 3 h. y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 2-(2-bromofenil)etanol. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,56 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 3,88 (s, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Etapa B: ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico

Una solución de 2-(2-bromofenil)etanol (40 g, 0,2 mol) y ácido glioxílico (16 g, 0,22 mol) en 100 ml de ácido trifluoroacético se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se concentró. Se añadieron agua e hidróxido de amonio al residuo para ajustar el pH de la solución a más de 7. La solución se extrajo con éter dietílico y la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 3 con HCl 1 M y después la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se usó sin purificación para proporcionar ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 5,33 (s, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H).

Etapa C: (5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metanol

A una solución de ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico (0,500 g, 1,94°mmol) en 1 ml de THF se le añadió BH₃·THF (3,88 ml, 3,88°mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua e hidróxido de sodio acuoso (1 N, 2 ml). El contenido se agitó durante 3 h y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar (5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metanol. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 3,88-3,92 (m,

1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 2H).

Etapa D: 1-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo

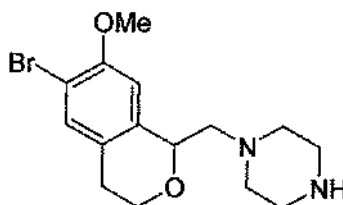
- 5 Una mezcla de (5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metanol (390 mg, 1,6°mmol), Zn(CN)₂ (113 mg, 0,960°mmol), TMEDA (0,37 mg), Xantphos (4,6 mg) y Pd(dba)₃ (2,6 mg) en DMF anhidra se sometió a microondas 10 min a 100 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 1-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49-7,50 (m, 1H), 7,24-7,48 (m, 2H), 4,76-4,78 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 3,76-3,95 (m, 3H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H).

Etapa E: 1-formil-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo

- 15 A una solución de 1-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo (0,16 g, 0,85°mmol) en 4 ml de DCM se le añadió reactivo de Dess-Martin (0,72 g, 1,7°mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1-formil-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,03-4,09 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H).

20

INTERMEDIO 34



25

1-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina

Etapa A: 2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol

- 30 A una solución de ácido [3-bromo-4-(metiloxi)fenil]acético (10,0 g, 40,8 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió BH₃·(CH₃)₂S (5,3 ml, 53°mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, la mezcla se trató con MeOH hasta que disminuyó el desprendimiento de gases y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol, que se usó sin purificación adicional para el siguiente etapa.

35

Etapa B: 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo

- 40 A una mezcla enfriada con hielo de 2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol (9,5 g, 41°mmol) y bis(etiloxi)acetato de etilo (8,7 g, 48°mmol) en 60 ml de CH₃NO₂ se le añadió TiCl₄ (31,2 g, 169°mmol) durante un periodo de 20 min. Después de agitarse durante 10 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo/HCl 1 N acuoso, se extrajo por DCM y se volvió a lavar con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

45

Etapa C: ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico

- 50 A una solución de 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato (12 g, 38°mmol) en 50 ml de MeOH/THF/H₂O (2/2/1) se le añadió LiOH·H₂O (4,79 g, 114°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 3 en baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico.

Etapa D: 6-bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida

- 55 Una mezcla de ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico (5,9 g, 21°mmol) y CDI (4,0 g, 25°mmol) en 60 ml de DCM seco se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (2,4 g, 25°mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna para proporcionar 6-bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida.

Etapa E: 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído

Una solución de 6-bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida (800 mg, 2,4^ommol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió a -78 °C y después se añadió DIBAL-H (4,8 ml, 4,8^ommol, 1 M). La mezcla se agitó a 78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído resultante se usó sin purificación adicional.

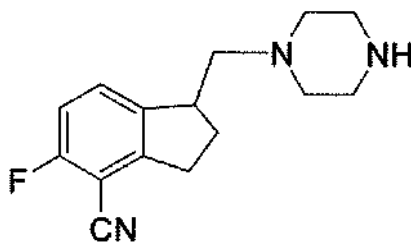
Etapa F: 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído (700 mg, 2,6^ommol) en 20 ml de DCM se le añadieron piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (481 mg, 2,60^ommol) y NaBH(OAc)₃ (2,7 g, 12^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato.

Etapa G: 1-[[6-bromo-7-metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina

A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato (150 mg 0,34^ommol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y la 1-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina se usó directamente en la siguiente etapa.

INTERMEDIO 35

5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

Etapa A: ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico

A un matraz cargado con 2-bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2,0 g, 7,5^ommol) y una barra de agitación se le añadió malonato de dimetilo (20,0 ml, 174^ommol). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A esta solución se le añadió cuidadosamente hidruro de sodio (0,597 g, 14,9^ommol) en pequeñas porciones. Cuando se realizó la adición, la reacción se mantuvo en agitación durante otros 30 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (50 ml). A esta solución se le añadió HCl (50 ml, 330^ommol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El análisis por CL mostró la formación del ácido deseado. La mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. La solución restante se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con éter (50 ml, 3 veces). Los extractos se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (50 ml, 2 veces). En ese momento, todo el ácido estaba en la fase acuosa en forma de la sal. Los lavados acuosos se combinaron, se acidificaron y se extrajeron de nuevo con DCM (100 ml, 2 veces). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico.

Etapa B: 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

Un matraz cargado con PPA (20 ml) y una barra de agitación se calentó a 90 °C. Se cargó ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico (2,0 g) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y todos los sólidos se disolvieron lentamente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y algunos sólidos esponjosos precipitaron. Los sólidos se recogieron mediante filtración para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. CL-EM M+1 (calc. 229, encontrado 299).

Etapa C: 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

A un tubo para microondas cargado con 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (500 mg, 2,2^ommol) y se añadió una barra de agitación Pd₂(dba)₃ (40,0 mg, 0,044^ommol), S-Phos (45 mg, 0,11^ommol), cianuro de cinc (333 mg, 2,84^ommol), DMF (15 ml) y agua (0,15 ml). El tubo se cerró herméticamente y se purgó tres veces con

nitrógeno. Después, la reacción se calentó a 175 °C durante 3 minutos en un reactor de microondas. La TLC mostró la formación del producto deseado, junto con una pequeña cantidad del aducto dimetilnilina. La mezcla de producto en bruto se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante MPLC. Después de la retirada del disolvente, se recogió 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-

5 carbonitrilo.
CL-EM M+1 (calc. 176,05, encontrado 216,17).

Etapa D: 5-fluoro-1-metiliden-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

10 Se disolvió bromuro de metiltrifenilfosfina (816 mg, 2,28°mmol) en THF (10 ml) y se colocaron en un baño frío a -20 °C. Después, la mezcla se trató con *n*-butil litio (913 µ, 2,28°mmol) y se agitó durante 20 min a -20 °C. A la mezcla después se le añadió 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (200 mg, 1,14°mmol) a través de una cánula y, posteriormente, se agitó durante 20 min a -20 °C; la CL así como la TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicaron que la reacción estaba completa a la mitad. A la mezcla se le vertió NH₄Cl y la solución se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl, NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió en gel de sílice y se separó a través de una columna de sílice con los sistemas disolventes de hexanos/EtOAc (1/0,3) para proporcionar 5-fluoro-1-metiliden-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-

15 carbonitrilo. CL-EM (IE, *m/z*): 174 [M+1]⁺; t_R = 2,10 min.

20 Etapa E: 5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

Se trató 5-fluoro-1-metiliden-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (100 mg, 0,577°mmol) en THF (6 ml) a 0 °C con borano tetrahidrofurano (1 M, 0,751 ml, 0,751°mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente; el análisis por CL indicó el consumo del material de partida. A la mezcla se le añadió una combinación de peróxido de hidrógeno (0,083 ml, 0,81°mmol) y NaOH 2 M (0,404 ml, 0,808°mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El análisis por CL indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en gel de sílice y se cargó en una columna de sílice para la separación con los sistemas disolventes de hexanos/EtOAc (1/1) para proporcionar el producto deseado 5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-

30 carbonitrilo.

Etapa F: 1,1-dimetiletil-4-[(4-ciano-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato

35 Se añadió 5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (0,055 g, 0,29°mmol) en DCM (4 ml) a un matraz que contenía una barra de agitación; después, el matraz se colocó en un baño de enfriamiento a 0 °C. A la mezcla después se le añadió Peryodinano de Dess-Martin (0,183 g, 0,431°mmol) y la solución resultante se agitó posteriormente durante 2 h; el análisis por CL indicó la finalización de la reacción. A la mezcla después se le añadió DCM (10 ml) y Na₂S₂O₃ ac. (10 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 2 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad; el residuo orgánico resultante (0,060 g, 0,13°mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). A esta solución se le añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,118 g, 0,634°mmol), cianoborohidruro de sodio (0,199 g, 3,17°mmol) y unas gotas de AcOH. Después, la mezcla de reacción se agitó durante la noche en atmósfera de N₂. El análisis por CL indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en gel de sílice y se cargó en una columna de sílice para la separación con el sistema disolvente de DCM al 5 % en MeOH para proporcionar el producto deseado, 1,1-dimetiletil-4-[(4-ciano-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-

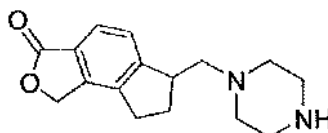
45 carboxilato. CL-EM (IE, *m/z*): 360 [M+1]⁺; t_R = 2,55 min.

Etapa G: 5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

50 A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[(4-ciano-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato (0,060 g) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 N (2 ml) a TA. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 2 horas. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se redisolvió en solución ac. de NaHCO₃. La solución se extrajo con IPA-CHCl₃ (3:1) dos veces (50 ml, cada una). Las extracciones se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-

55 carbonitrilo. CL-EM (IE, *m/z*): 260 [M+1]⁺.

INTERMEDIO 36



60

6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-onaEtapa A: 3-bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo

- 5 A un matraz cargado con LDA recién preparado (42°mmol) a partir de n-BuLi y i-Pr₂NH se le añadió gota a gota una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (3,0 g, 14°mmol) a -78 °C. La reacción se volvió de color rojo de inmediato. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadió bromuro de alilo (8,4 g, 70°mmol) gota a gota en la reacción. La reacción se dejó calentar hasta 0 °C. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo claro. El aceite se disolvió en tolueno (30 ml) y metanol (10 ml) y se trató con exceso de TMSdiazometano (10 ml, 2,0 M en éter). El exceso de TMSdiazometano se inactivó con ácido acético cuando la TLC indicó que la reacción se había realizado. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3-bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo.
- 10
- 15 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,12 (d, 17 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,41 (m, 2H).

Etapa B: 1-metiliden-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboxilato de metilo

- 20 A un tubo para microondas cargado con 3-bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo (800 mg, 3,0°mmol) y una barra de agitación se le añadió acetato de paladio(II) (67 mg, 0,30°mmol), trifenilfosfina (310 mg, 1,19°mmol), carbonato de potasio (2,46 g, 18,0°mmol) y acetonitrilo (20 ml). El tubo de reacción se cerró herméticamente y la solución se purgó tres veces con nitrógeno y se calentó en un aparato de microondas a 120 °C durante 10 minutos. La TLC mostró una mancha grande azul justo debajo de los materiales de partida. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice. CL-EM M+1 (calc. 189, encontrado 189).
- 25

Etapa C: 2,3-dihidro-1H-indeno-1,4-diildimetanol

- 30 A una solución de 1-metiliden-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboxilato de metilo (1,4 g, 7,4°mmol) en THF (15 ml) se le añadió complejo de borano THF (1,0 M, 9,7 ml, 9,7°mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. A la reacción se le añadió hidróxido de sodio 2 N (7,5 ml, 15°mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (1,7 ml, 15°mmol). La mezcla se dejó calentar a TA. El análisis por CL mostró una reacción completa a los 30 minutos. La reacción se neutralizó con NH₄Cl, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El hidroxiéster intermedio (1,1 g) se recogió después de la retirada de los solventes. A una solución de DCM (10 ml) del hidroxiéster (750 mg, 3,6°mmol) se le añadió DIBAL-H (18 ml, 18°mmol) a -78 °C. La reacción se dejó agitar durante 16 h, calentando a TA lentamente. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se trató con sal de Roschelle. La capa orgánica se separó usando un embudo de decantación, se secó sobre sulfato de sodio y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2,3-dihidro-1H-indeno-1,4-diildimetanol. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,30 (m, 3H), 4,72 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).
- 35
- 40

Etapa D: 6-(hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona

- 45 A un matraz cargado con 2,3-dihidro-1H-indeno-1,4-diildimetanol (210 mg, 1,2°mmol) y una barra de agitación se le añadió trifluoroacetato de talio (770 mg, 1,4°mmol) y TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. La CL no mostró ningún material de partida restante en ese punto. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se concentró dos veces para realizar la retirada azeotrópica de todo el TFA. Después de bombear el residuo a alto vacío durante 20 minutos, se añadieron cloruro de paladio (21 mg, 0,18°mmol), cloruro de litio (75 mg, 1,8°mmol), óxido de magnesio (190 mg, 4,7°mmol) y MeOH (10 ml) al matraz. La mezcla se trató en atmósfera de CO durante 2 horas. A esta mezcla se le añadieron DCM y EtOAc para precipitar todos los sólidos inorgánicos. La solución en bruto se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se recogió, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante MPLC para proporcionar 6-(hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona.
- 50
- 55 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J* = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,14 (m, 1H).

Etapa E: 3-oxo-3,5,7,8-tetrahidro-1H-indeno[4,5-c]furan-6-carbaldehído

- 60 A una solución de 6-(hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona (55 mg, 0,27°mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Peryodato de Dess-Martin (171 mg, 0,400°mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 3 horas. El análisis por CL mostró la formación del producto deseado y había poco material de partida restante. La solución se diluyó con DCM (30 ml) y a la misma se le añadió Na₂S₂O₃ (solución acuosa al 10 %, 15 ml) para consumir el exceso de reactivo de Dess-Martin. La mezcla se agitó hasta que las dos capas se separaron. La capa de DCM inferior se recogió, se lavó con Na₂CO₃ acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1H-indeno[4,5-c]furan-6-carbaldehído. CL-EM (IE, *m/z*): 203 [M+1]⁺; t_R = 0,58 min.
- 65

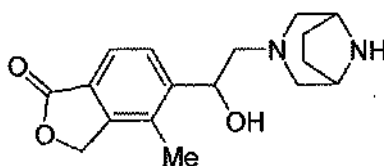
Etapa F: 1,1-dimetiletil-4-[(3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1H-indeno[4,5-c]furan-6-il)metil]piperazina-1-carboxilato

Al 3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1H-indeno[4,5-c]furan-6-carbaldehído obtenido anteriormente se le añadieron 1-Boc piperazina (110 mg, 0,59°mmol), NaCNCH₃ (186 mg, 3,0°mmol), MeOH (6 ml) y tres gotas de ácido acético. La mezcla se dejó en agitación a TA durante la noche. El análisis por CL mostró una reacción completa. Después, la solución en bruto se concentró a sequedad, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[(3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1H-indeno[4,5-c]furan-6-il)metil]piperazina-1-carboxilato. CL-EM (IE, *m/z*): 373 [M+1]⁺; t_R = 2,51 min.

Etapa G: 6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona

A una solución del material de partida (0,050 g) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 N (2 ml) a TA. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 3 horas. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se redisolvió en solución ac de NaHCO₃. La solución se extrajo con IPA-CHCl₃ (3:1 dos veces (50 ml cada una)). Las extracciones se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona. CL-EM (IE, *m/z*): 273 [M+1]⁺.

INTERMEDIO 37A Y 37B

5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietyl]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-{1-hidroxi-2-[8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]etyl}-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,0 g, 3,7°mmol) y 8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (748 mg, 3,68°mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 hora. Después de enfriarse a TA, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5-{1-hidroxi-2-[8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]etyl}-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. Los dos isómeros se separaron mediante cromatografía quiral SFC para obtener dos isómeros individuales, el isómero A y el isómero B con la misma EM *m/z* 393 (M+1)⁺.

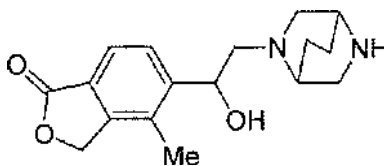
Etapa B: 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-metil-hidroxietyl]-4-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución del isómero A de la Etapa A (230 mg, 0,585°mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para proporcionar un isómero (37A) de 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietyl]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. EM *m/z* 303 (M+1)⁺.

A una solución del isómero B de la Etapa A (210 mg, 0,536°mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en Ar y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para proporcionar el segundo isómero (37B) de 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietyl]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

EM *m/z* 303 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 38 (e isómeros separados)



5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 1,1-dimetiletil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

5 Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (700 mg, 3,68°mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (748 mg, 3,68°mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a TA, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se

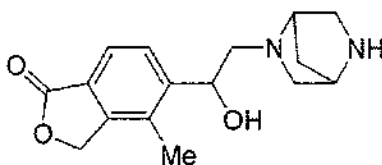
10 concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 1,1-dimetiletil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato en forma de una mezcla de 4 isómeros, que se separó mediante cromatografía quiral SFC para obtener cuatro isómeros o mezclas de isómeros quirales A, B, C y D con el mismo EM *m/z* 403 (M+1)⁺.

15 Etapa B: 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de los isómeros A, B, C y D de la etapa A anterior (150-190 mg) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 2 h antes de concentrarse. Los residuos después se disolvieron en 20 ml de CH₃CN y se añadieron 500 mg de Na₂CO₃. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y después se filtró. El

20 filtrado se concentró para proporcionar las correspondientes isómeros individuales de aminas libres de 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (38A, 38B, 38C y 38D) con el mismo EM *m/z* 303 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 39



25

5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona30 Etapa A: fenilmetil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (700 mg, 3,68°mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo (748 mg, 3,68°mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml, 3

35 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener el producto racémico (950 mg), que se separó mediante cromatografía quiral SFC para obtener dos mezclas de isómeros de los isómeros A y los

40 isómeros B de fenilmetil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato con el mismo EM *m/z* 423 (M+1)⁺.

Etapa B: 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de isómeros A de fenilmetil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-

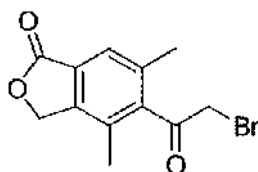
45 diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (340 mg, 0,804°mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en Ar, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para proporcionar los isómeros A de 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. EM *m/z* 289 (M+1)⁺.

50

A una solución isómeros B de fenilmetil-5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-

55 diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (470 mg, 1,114°mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en Ar, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para proporcionar los isómeros B de 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. EM *m/z* 289 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 40



5

5-(bromoacetyl)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona

10 A un tubo para microondas de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (de la síntesis del INTERMEDIO 9, 1,0 g, 4,2^ommol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,240 g, 0,207^ommol) y tributil(1-etoxi-vinil)estaño (2,20 g, 6,22^ommol); a la mezcla se le añadió tolueno anhidro (18 ml) y el tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. Después, el tubo se colocó en un baño de aceite y se calentó a 110 °C durante 12 h; la CL indicó cierta formación de producto. El tubo se sacó del baño de aceite y se

15

enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró a sequedad a presión reducida y después el residuo resultante se trató con HCl 4 M (10 ml); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; el análisis por CL indicó la finalización de la reacción. La solución se concentró a sequedad y el residuo se redisolvió en DCM, se absorbió en gel de sílice y después se cargó en la columna de sílice para la separación con los sistemas

20

disolventes de hexanos/EtOAc (1/1); esto proporcionó 5-acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,645 (s, 1H), 5,271 (s, 2H), 2,558 (s, 3H), 2,393 (s, 3H), 2,623 (s, 3H). CL-EM (EI, m/z): 205 [M+1]⁺; t_R = 3,08 min.

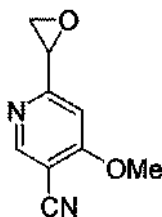
Etapa B: 5-(bromoacetyl)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona

25 A una solución de 5-acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona (370 mg, 1,8^ommol) en THF (4 ml) se le añadió dibromuro de cobre(II) (486 mg, 2,20^ommol) a TA. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 horas. La TLC mostró la formación del producto deseado. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se recogió 5-(bromoacetyl)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona después de la retirada del disolvente. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ 7,671 (s, 1H), 5,286 (s,

30

2H), 4,314 (s, 2H), 2,414 (s, 3H), 2,288 (s, 3H).

INTERMEDIO 41



35

4-Metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitriloEtapa A: 5-Bromo-2-cloro-4-metoxipiridina

40 A una solución de 2-cloro-4-metoxipiridina (10,0 g, 69,7^ommol) en 50 ml de ácido sulfúrico a 0 °C se le añadió NBS. La mezcla de reacción se dejó en agitación y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 60 °C durante 5 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH 1 N (pH=7), se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml, 2 veces), NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite, que se cromatografió. Por elución con EtOAc al 0-25 %/hexanos se obtuvo el producto final. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,4 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 223,81; t_R = 2,75 min.

45

Etapa B: 6-Cloro-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

50

Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipiridina (5,0 g, 22,48^ommol) en DMF (80 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. En este momento, se añadieron Zn(CN)₂ (3,96 g, 33,7^ommol) y Pd(Ph₃P)₄ (2,60 g, 2,25^ommol), sucesivamente. La suspensión resultante se agitó a 95 °C durante 12 h en una atm de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar el sólido inorgánico. El disolvente (DMF) se evaporó

para proporcionar el residuo en bruto en forma de un aceite, que se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos para proporcionar el producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,69 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,04 (s, 3H);
CL/EM (M+1)⁺ = 168,96; t_R = 2,05 min.

5

Etapa C: 6-Etenil-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

Un tubo para microondas de 20 ml se cargó con 6-cloro-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (200,0 mg, 1,2°mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (97,0 mg, 0,12°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (318,0 mg, 2,37°mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,37°mmol) y EtOH (6 ml). El tubo para microondas se sometió a vacío y se llenó con nitrógeno (dos veces) y se calentó a 140 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los extractos se concentraron y se cromatografiaron a través de una columna de SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos como eluyente). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,65 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H) 4,05 (s, 3H);
CL/EM (M+1)⁺ = 161,03; t_R = 1,67 min.

20

Etapa D: 6-(2-Bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-etenil-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (80,0 mg, 0,499°mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (89,0 mg, 0,499°mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 ml, 1 vez) y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó un aceite que se purificó sobre SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos como eluyente), proporcionando 6-(2-bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,65 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (dd, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 6,1 Hz, 1H);
CL/EM (M+1)⁺ = 240,89; t_R = 1,31 min.

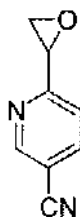
30

Etapa E: 4-Metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (74,0 mg, 0,288°mmol) en metanol anhidro (7 ml) se trató con carbonato de sodio (61,0 mg, 0,576°mmol, 2,0 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secarse sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se separó y el residuo se purificó sobre SiO₂ (EtOAc al 10-45 %/hexanos como eluyente) para proporcionar 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3 carbonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,64 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 2,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (dd, *J* = 4,6 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,87 (dd, *J* = 2,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H); CL/EM (M+1)⁺ = 177,11; t_R = 1,68 min.

40

INTERMEDIO 42



45 6-(Oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Etapa A: 6-Etenilpiridina-3-carbonitrilo

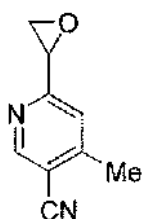
A una solución en agitación de 6-bromopiridina-3-carbonitrilo (2,0 g, 10,9°mmol), en EtOH (70 ml) se le añadieron bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,892 mg, 0,10°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2,93 g, 21,9°mmol), trietilamina (3,0 ml, 21,9°mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Tras la finalización según lo determinado mediante HPLC-EM de fase inversa (1-2 h) y TLC (eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexanos), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Los extractos se concentraron y se cromatografiaron a través de una columna de SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/hexanos como eluyente). La evaporación del disolvente proporcionó 6-etenilpiridina-3-carbonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 8,85 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H); CL/EM (M+1)⁺ = 131,06.

Etapa B: 6-(Oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-etenilpiridina-3-carbonitrilo (0,742 g, 5,70^ommol) en una relación 2:1 de H₂O:*t*-BuOH (30 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida en porciones durante 5 min (1,07 g, 5,99^ommol) y se agitó a 40 °C durante 1 h. Después de enfriarse a 5 °C, la reacción se basificó con la adición gota a gota de solución de hidróxido de sodio (0,684 g en 5 ml de H₂O, 17,1^ommol) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 ml, 1 vez) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente y la purificación sobre SiO₂ (EtOAc al 0-30 %/hexanos como eluyente) proporcionó 6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 8,87 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 2,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,94 (m, 1H); CL/EM (M+1)⁺ 147,09.

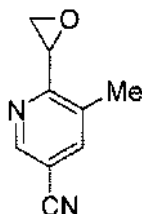
Se realizó la resolución de los epóxidos (SFC preparativa, 160 ml/min, MeOH al 10 % en SC CO₂, AD-H) para proporcionar: Isómero A: (M+1)⁺ = 147,09. Isómero B: (M+1)⁺ = 147,09.

INTERMEDIO 43

20 4-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

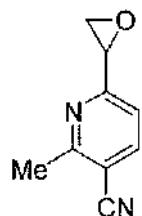
Se preparó 4-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 a partir de 6-cloro-4-metilpiridina-3-carbonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 161,13.

INTERMEDIO 44

30 5-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

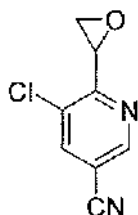
Se preparó 5-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 a partir de 6-cloro-5-metilpiridina-3-carbonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 161,10.

INTERMEDIO 45

40 2-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 2-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 a partir de 6-cloro-2-metilpiridina-3-carbonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 161,16.

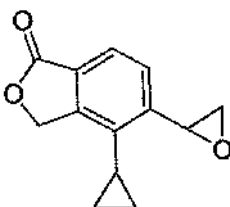
INTERMEDIO 46

5 5-cloro-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 5-cloro-6-(2-oxiran il) piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 a partir de 5,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo.
CL/EM (M+1)⁺ = 180,99.

10

INTERMEDIO 47

15 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (50 g, 0,235 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (400 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (55,5 g, 0,247 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió lentamente en agua helada (2 l), se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona.

25 Etapa B: 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (1 g, 2,95°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (474 mg, 3,54°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La TLC mostró una reacción completa. La mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

30 Etapa C: 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una mezcla enfriada (0 °C) de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,2 g, 9,21 mol) y Pd(OAc)₂ (100 mg) en EtOAc (50 ml) se le añadió una solución de CH₂N₂ en éter (100 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con ácido acético, se filtró y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

40 Etapa D: 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona (760 mg, 3,004°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (805 mg, 6,008°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 8 horas. Cuando la TLC mostró una reacción completa la mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,84-1,90 (m, 1H), 1,4-1,9 (m, 2H), 0,61-0,65 (m, 2H).

50

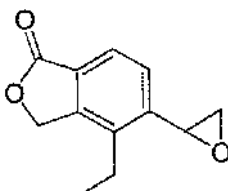
Etapa E: 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (440 mg, 2,2°mmol) en 50 ml de DCM se le añadió

lentamente mCPBA (1,14 g, 6,6°mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43-4,45 (m, 1H), 3,26-3,28 (m, 1H), 2,68-2,70 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,08-1,12 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

INTERMEDIO 48



10

4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-onaEtapa A: 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

15

Una mezcla de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (2,0 g, 8,37°mmol) y Pd/C (400 mg) en 50 ml de MeOH se agitó a TA en atmósfera de H₂ (1 atm) durante la noche y después se filtró. El filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,76 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

20

Etapa B: 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

25 Una mezcla de 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,81 g, 7,51°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1,21 g, 9,01°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante la noche y después se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,69 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

30

Etapa C: 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

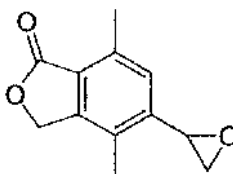
35 A una solución de 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,1 g, 5,85°mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,60 g, pureza del 85 %, 17,6°mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C. Calentada a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

35

40 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

40

INTERMEDIO 49

45 4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-onaEtapa A: Ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico

50 Una solución de ácido 2,5-dimetilbenzoico (20 g, 133°mmol) en 100 ml de ácido sulfúrico conc. se enfrió a 0 °C y después se añadió *N*-bromosuccinimida (24 g, 139°mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,343 (s, 3H).

Etapa B: (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol

A una solución de ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico (3,5 g, 15°mmol) en THF anhidro se le añadió complejo de borano THF (1,0 M, 25 ml, 25°mmol) a 0 °C, después la reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró para proporcionar (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol.

Etapa C: 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol (1,6 g, 7,4°mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se le añadió T1(OOCF₃)₃ (4 g, 7,4°mmol) a t.a., después la reacción se agitó a t.a. durante la noche en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró a presión. Los residuos sólidos, LiCl (0,6 g, 14,9°mmol), MgO (0,6 g, 14,9°mmol) y PdCl₂ (0,13 g, 0,74°mmol) en MeOH se agitaron en atmósfera de CO a 1 MPa durante la noche. Se añadió EtOAc a la mezcla y se filtró. La fase orgánica se concentró para proporcionar 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

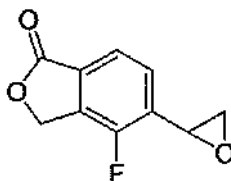
Etapa D: 4,7-dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,7 g, 2,9°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (0,544 g, 4°mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (0,07 g) en 20 ml de EtOH y 20 ml de TEA se sometió a reflujo en atmósfera de N₂ durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,7-dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (s, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Etapa E: 4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 4,7-dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,4 g, 2,1°mmol) en 60 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (85 %, 0,7 g, 4,2°mmol) a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla se lavó posteriormente con NaHCO₃ saturado, Na₂SO₃ acuoso, NaOH al 5 % y salmuera. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,07 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,96-3,98 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

INTERMEDIO 50

4-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-Bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución de n-BuLi (40 ml, 100°mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (10,6 g, 105°mmol) en 150 ml de THF a -70 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se enfrió hasta -70°C de nuevo. Una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (10 g, 45,7°mmol) en 50 ml de THF se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se burbujeó gas CH₂O (generado mediante el calentamiento de 5,1 g de Para formaldehído a 200 °C) en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se burbujeó gas HCl en la suspensión durante 15 minutos para proporcionar una solución transparente. La mezcla se diluyó con 1 l de EtOAc y se lavó posteriormente con agua, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).

Etapa B: 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona

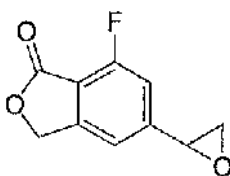
Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (5,0 g, 21,6°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (4,4 g, 32,5°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (500 mg) en 100 ml de TEA y 100 ml de EtOH se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 4 horas y después se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67-7,68 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,00 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

Etapa C: 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución de 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona (4,0 g, 17,3^ommol) en 100 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (6,0 g, pureza del 85 %, 34,6^ommol) en 50 ml de DCM a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,21-4,22 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H).

INTERMEDIO 51

7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico

Una solución de n-BuLi (20 ml, 50,0^ommol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (5,6 g, 55,0^ommol) en 200 ml de THF a -70 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se volvió a enfriar a -70 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (12,7 g, 50,0^ommol, en 50 ml de THF) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 2 horas después se vertió en hielo seco recién preparado y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 1 l de éter y se lavó con agua dos veces. La capa acuosa combinada se lavó con éter y después se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Etapa B: 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución de n-BuLi (36,7 ml, 91,6^ommol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico (13,0 g, 43,6^ommol, en 200 ml de THF) a -70 °C. La solución resultante se agitó durante 15 minutos antes de que se burbujeara gas CH₂O (generado mediante el calentamiento de 5,1 g de Para formaldehído a 200 °C) en la mezcla a -70 °C. La suspensión se agitó durante 1 hora después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se burbujeó gas HCl en la suspensión durante 15 minutos para proporcionar una solución transparente. La mezcla se diluyó con 1 l de EtOAc y se lavó posteriormente con agua, Na₂CO₃ saturado y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2 H).

Etapa C: 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

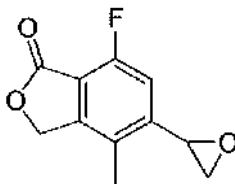
Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (4,6 g, 20,0^ommol), viniltrifluoroborato de potasio (2,9 g, 22^ommol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (0,5 g) en 40 ml de EtOH y 40 ml de TEA se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante 4 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para proporcionar 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 5,89 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H).

Etapa D: 7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se añadió mCPBA (85 %, 9,9 g, 48,9^ommol) a una solución de 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,9 g, 16,3^ommol) en 300 ml de DCM a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de enfriarse a 0 °C. La mezcla se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (50 ml), Na₂SO₃ acuoso (50 ml, 2 veces), NaOH al 5 % (50 ml) y salmuera, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con DCM para proporcionar 7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94-3,96 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 1H), 2,75-2,77 (m, 1H); EM *m/z* 195 (M+1)⁺.

INTERMEDIO 52

5 7-fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico

10 A una solución enfriada (0 °C) de ácido 5-fluoro-2-metil-benzoico (20 g, 130°mmol) en ácido sulfúrico conc. (200 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (24,3 g, 136°mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se vertió lentamente en agua helada (2 l) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa B: (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol

20 A una solución enfriada (0 °C) de ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico (3 g, 12,9°mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió complejo de borano THF (25,8 ml, 1 M en THF, 25,8°mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

25 Etapa C: 5-Bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona

30 A una solución de (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol (1,7 g, 7,76°mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se le añadió Ti(CF₃COO)₃ (4,2 g, 7,76°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml). A la mezcla se le añadieron PdCl₂ (137 mg, 0,776°mmol), LiCl (652 mg, 15,5°mmol) y MgO (652 mg, 15,5°mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar en atmósfera de CO (344,74 kPa) a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona.

35 Etapa D: 7-Fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona

Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (0,6 g, 2,45°mmol), viniltrifluoroborato de potasio (492 mg, 3,67°mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 4 horas y después se concentró. El aceite resultante se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 7-fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona.

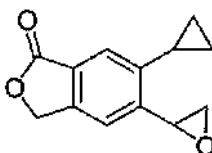
40 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Etapa E: 7-Fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

45 A una solución de 7-fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona (420 mg, 1,71°mmol) en 10 ml de DCM se le añadió mCPBA (741 mg, pureza del 85 %, 3,43°mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C lentamente. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto 7-fluoro-4-metil-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona. Los enantiómeros del producto se resolvieron a través de SFC (columna: Chiralpak AD-H 250 × 4,6°mm de DI, 5 μm; fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; caudal: 2,35 ml/min; longitud de onda: 220 nm). EM *m/z* 209 (M+1)⁺.

55

INTERMEDIO 53



6-Ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-onaEtapa A: 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

5 A un matraz de 500 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (5 g, 16,4^ommol), viniltrifluoroborato de potasio (3,3 g, 24,7^ommol), Pd(dppf)Cl₂ (0,6 g, 0,822^ommol) y TEA (2,3 ml). Después, la mezcla se disolvió en EtOH (50 ml) y se calentó a 100 °C en un baño de aceite de silicona durante 2 h; la TLC mostró una reacción completa. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se trató con EtOAc (150 ml) y se vertió en un embudo de decantación y se lavó con salmuera (100 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo orgánico resultante se disolvió en DCM y se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante MPLC (hexanos/EtOAc; eluyente 1/1) para proporcionar 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 8,03 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,023-7,08 (m, 1H), 5,79 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,31-5,36 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 2H).

15

Etapa B: 6-Ciclopropil-5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz de 100 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,9 g, 4,41^ommol) y diacetato de paladio (0,049 g, 0,220^ommol), seguido de la adición de un diazometano recién preparado (3,7 g, 88^ommol) en éter dietílico (10 ml) durante un transcurso de 20 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un entorno protegido durante 1 h. Cuando la reacción se completó, el disolvente se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,28-5,32 (m, 3H), 3,97-4,03 (m, 3H), 3,23-3,26 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 4H); CL/EM: [(M+1)⁺ = 219.

25

Etapa C: 6-Ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz de 100 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-ciclopropil-5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,5 g, 2,29^ommol), TEA (20 ml) seguido de la adición de diclorometano (25 ml). El matraz se colocó en un baño frío de °C y se trató lentamente con cloruro de metanosulfonilo (6,5 ml, 83^ommol). Después, la mezcla resultante se agitó durante 20 min. La TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo (CL/EM [(M+1)⁺ = 297; t_R = 1,01 min) se disolvió en diclorometano (25 ml) y se trató con DBU (0,7 ml, 4,72^ommol) y se agitó durante 2 h. La supervisión mediante TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

40

Etapa D: 6-Ciclopropil-1-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se disolvió 6-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,45 g, 2,25^ommol) en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (1 g, 6,3^ommol) a 0 °C y se agitaron durante 12 h. La TLC indicó la finalización de la reacción; la mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-Ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. El oxirano se resolvió adicionalmente a través de una columna quiral proporcionando dos isómeros:

45

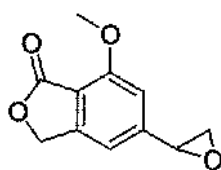
50

Oxirano A - RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,29-5,33 (m, 2H), 4,21-4,42 (m, 1H), 3,16-3,34 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H), 1,07-1,14 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 2H).

Oxirano B - RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,29-5,30 (m, 2H), 4,412-4,42 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H), 1,07-1,60 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 2H).

55

INTERMEDIO 54

7-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

60

Etapa A: 4-Alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo

5 A un matraz que contenía 5-alil-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (5,0 g, 26,0^ommol) y *N*-fenil-trifluorometanosulfonamida se le añadió DCM (75 ml). El matraz se colocó a 0 °C y se trató con Et₃N (4 ml) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo, en un matraz, se trató con dppf (0,18 g, 0,45^ommol), PdOAc₂ (0,1 g, 0,44^ommol) y Et₃N (8 ml, 56^ommol) seguido de la adición de DMF (45 ml) y MeOH (30 ml). Después, la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con CO 3 veces y se agitó en atmósfera de CO durante 6 horas a 70 °C. Cuando la CL indicó el consumo del material de partida, la solución se concentró a sequedad. El residuo orgánico se purificó mediante MPLC (hexanos/EtOAc = 1/0,2) para proporcionar 4-alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo. CL/EM: f(M+1)₁₄⁻ = 236.

Etapa B: 5-Alil-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona

15 A un matraz cargado con 4-alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo (0,77 g, 1^ommol) se le añadió borohidruro de sodio (0,36 g, 9,33^ommol); después, la mezcla se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La CL indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (100 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante MPLC (hexanos/EtOAc = 1/0,5) para proporcionar 5-alil-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 205.

Etapa C: (7-Metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

25 A un matraz que contenía 5-alil-7-metoxi-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,24 g, 1,18^ommol) en MeOH (10 ml) a -78 °C se le burbujeó ozono durante 10 min, seguido de la adición de sulfuro de dimetilo (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 207.

Etapa D: 5-(2-Hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona

35 Una solución de (7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (0,12 g, 0,58^ommol) se trató con borohidruro de sodio (0,05 g, 1,45^ommol) y metanol (10 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 209.

Etapa E: 7-Metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

45 Una solución de diclorometano de 5-(2-hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,4^ommol) y TEA (0,2 ml, 1,44^ommol). Después, la mezcla resultante se agitó durante 20 min. La TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Al residuo (CL/EM [(M+1)]⁺ = 287; t_R = 0,81 min) (0,16 g, 0,56^ommol) se le añadieron DBU (0,19 ml, 1,26^ommol) y diclorometano (2 ml) y se agitaron durante 2 h. La supervisión mediante TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

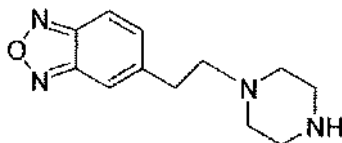
Etapa F: 7-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

60 A una solución de 7-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona en DCM (5 ml) se le añadió ácido meta-cloro perbenzoico (0,18 g, 1,05^ommol) a 0 °C y se agitaron durante 12 h. La TLC indicó la finalización de la reacción; la mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc = 1/1) para proporcionar 7-metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: [(M+1)]⁺ = 207.

65

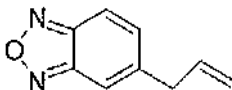
ES 2 561 654 T3

INTERMEDIO 55



5 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol

Etapa A: 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol

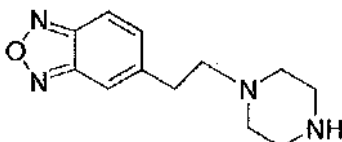


10

Se disolvió 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol (10 g, 50,3^ommol) en tolueno (300 ml) y se trató con cloruro de litio (6,39 g, 151^ommol), Pd(Ph₃P)₄ (2,90 g, 2,51^ommol) y alitributilestannano (18,66 ml, 60,3^ommol). La mezcla se desgasificó y se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se volvió de color negro. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió a través de una columna ISCO Redi-Sep de 120 g y se eluyó con acetato de etilo al 0-10 %/hexano para proporcionar 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol.

15

Etapa B: 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol



20

Se disolvió 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol (480, 3,0 mmol) en DCM y se enfriaron a 78 °C. Se hizo burbujear ozono hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte azulado, después, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla para deshacerse del exceso de ozono. Después se añadió Boc-piperazina (558 mg, 3,0^ommol) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (2541 mg, 11,99^ommol). La mezcla de reacción se calentó hasta la TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa de acetato de etilo se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó a través de una columna Redi-Sep de 40 g para producir 4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se disolvió en dioxano y se trató con 7 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se evaporó, después el residuo se recogió en acetato de etilo y se alcalinizó mediante la adición de NaOH 1 N. El acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía MPLC utilizando (1 NH₄OH: 10 MeOH) al 5 % en el 95 % en DCM, para producir 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol.

25

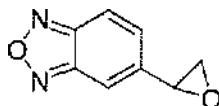
30

RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

35

CL-EM: M+1 = 233^a.

INTERMEDIO 56

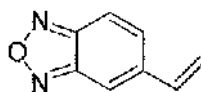


40

5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol

Etapa A: 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol

45



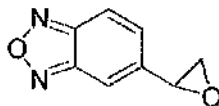
Se suspendieron 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol (5,5 g, 27,6^ommol), vinilfluoroborato de potasio (7,40 g, 55,3^ommol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,088 g, 1,332^ommol) en etanol (75 ml) después se añadió TEA (7,70 ml, 55,3^ommol). La mezcla de reacción después se desgasificó y se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se diluyó con

50

acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó a través de lecho de gel de sílice ISCO Redi-Sep de 330 g y se eluyó con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol.

5 **RMN-¹H** (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,81 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,5H), 6,80 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,5H), 5,94 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 5,55 (d $J = 11$ Hz, 1H).

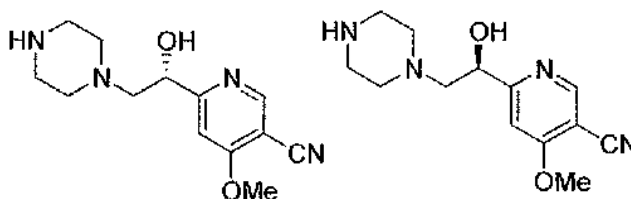
Etapa B: 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol



10 Se disolvió 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol (2,82 g, 19,30 $^{\circ}$ mmol) en DCM (100 ml) después se añadió mCPBA (9,99 g, 57,9 $^{\circ}$ mmol) y se agitaron durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % (25 ml, 1 vez), después con NaOH 1 N (25 ml, 1 vez), seguido de salmuera (25 ml, 1 vez) y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC utilizando una columna ISCO Redi-Sep de 120 g y se eluyó con el sistema disolvente de EtOAc al 0 %-100 %/hexano para proporcionar 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol.

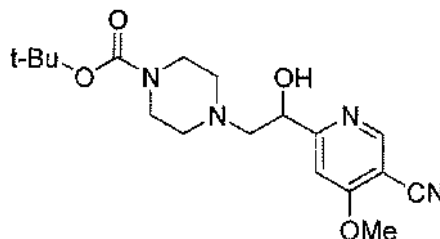
15 **RMN-¹H** (600 MHz, CDCl_3): δ 7,83 ppm (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,24 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,84 (dd $J = 5,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H).

20 INTERMEDIOS 57A y 57B



Etapa A: 4-[2-(5-Ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

25

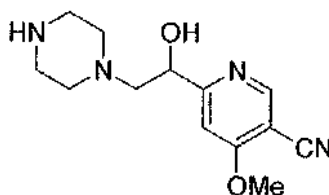


30 Un recipiente Pyrex de 20 ml se cargó con una barra de agitación magnética, (1,68 g, 9,54 $^{\circ}$ mmol) de 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo, (2,66 g, 14,3 $^{\circ}$ mmol) de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 10 ml de EtOH. Después, se introdujo en el reactor de microondas y se irradió a 150 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1-10 %/diclorometano), que proporcionó el producto en forma de mezclas isoméricas. CL/EM: (IE, m/z) 307,09 [(M+1)-*t*-Bu] $^+$.

35 Esta mezcla se separó adicionalmente en sus enantiómeros usando SFC-HPLC en una columna Chiralpak AD-H de 21 \times 250 $^{\circ}$ mm, eluyendo con MeOH al 10 %/ CO_2 + IBA al 0,2 % con un caudal de 70 ml/min, 10 MPa, 50 mg/ml en (MeOH:MeCN 1:1), 40 $^{\circ}\text{C}$, 220 nm, umbral = 200. El Enantiómero A eluyó aproximadamente a los 4,56 min y el Enantiómero B eluyó aproximadamente a los 5,72 min.

40 Isómero A: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD-H de 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, MeOH al 15 % (IBA al 0,2 %)/ CO_2 , eluyendo a 2,4 ml/min): $t_R = 4,56$ min. CL/EM: (IE, m/z) $t_R = 2,25$ min; [(M+1)-*t*-Bu] $^+$ = 307,07.
Isómero B: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD-H de 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, MeOH al 15 % (IBA al 0,2 %)/ CO_2 , eluyendo a 2,4 ml/min): $t_R = 5,72$ min. CL/EM: (IE, m/z) $t_R = 2,25$ min; [(M+1)-*t*-Bu] $^+$ = 307,07.

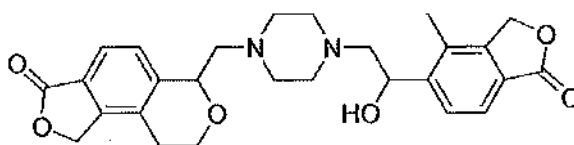
45

Etapa B: 6-(1-Hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metoxi-piridina-3-carbonitrilo

- 5 El Enantiómero A de 4-[2-(5-Ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 3,59^ommol) se disolvió en 5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a un ¼ del volumen original y se diluyó con 10 ml de éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar la sal de amina de TFA. Este intermedio se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % con la adición a continuación de NaOH 10 N para llevar el pH de la extracción por encima de 10. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto. CL/EM: (IE, *m/z*) *t_R* = 0,39 min; [M+1]⁺ = 263,12. El Enantiómero B de 4-[2-(5-Ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,76^ommol) se disolvió en 5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a un ¼ del volumen original y se diluyó con 10 ml de éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar la sal de amina de TFA. Este intermedio se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % con la adición a continuación de NaOH 10 N para llevar el pH de la extracción por encima de 10. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto. CL/EM: (IE, *m/z*) *t_R* = 0,62 min; [M+1]⁺ = 263,09.

20

EJEMPLO 1



25 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6H)-ona

Etapa A: 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona

- 30 A una solución de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (5,00 g, 23,5^ommol) a 0 °C en TfOH (100 ml) se le añadió NIS (5,55 g, 24,6^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; el análisis por CL de la mezcla de reacción indicó la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua (1 l) con agitación. A la solución después se le añadió EtOAc (500 ml) y posteriormente se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a sequedad, el residuo se absorbió en sílice gel y se separó con los sistemas disolventes de (hexanos/EtOAc = 1/1) para proporcionar 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H).

Etapa B: 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

- 40 Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,42 g, 7,13^ommol), aliltributilestaño (2,36 g, 7,13^ommol), LiCl (1,50 g, 35,7^ommol) y Pd(PPh₃)₄ (200 g, 0,173^ommol) en tolueno (50 ml) se calentó a 90-100 °C en atmósfera de N₂ durante la noche; la CL indicó que la reacción se había completado, a la solución se le vertió EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, se absorbió en gel de sílice y después se separó a través de una columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,795 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,680 (d, *J* = 8 Hz, 8,5 Hz, 1H), 5,938-5,925 (m, 1H), 5,302 (s, 2H), 5,192-5,172 (m, 1H), 5,075-5,041 (m, 1H), 3,611-3,599 (m, 2H).

Etapa C: 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona

- 50 A una solución de 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,27 g, 5,02^ommol) en MeOH (50 ml) y DCM (50 ml) se le burbujeó O₃ a -78 °C hasta que la solución se volvió de color azul; el ozono en exceso se retiró a alto vacío. Después de que el color de la solución cambiara a incoloro, se añadió NaBH₄ (0,8 g, 20^ommol) a la mezcla de reacción y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; la CL y la TLC indicaron que la reacción se había completado; el disolvente se retiró a alto vacío, el residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo orgánico se absorbió en gel de sílice y se separó

en columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,7 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

5 Etapa D: 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,460 g, 1,78°mmol), tributil(vinil)estaño (0,676 g, 2,13°mmol), LiCl (0,224 g, 5,33°mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,10 g, 0,087°mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 100-110 °C en atmósfera de N₂ durante la noche; la TLC indicó que la reacción se había completado y a la solución se le vertió EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió en gel de sílice y se separó a través de una columna de sílice para proporcionar 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 5,79-5,84 (m, 1H), 5,50-5,53 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

15 Etapa E: 4-(2-hidroxietil)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadió 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,2 g, 5,9°mmol) a un matraz que contenía una barra de agitación. Después, al matraz se le añadió diclorometano (20 ml). El matraz se colocó en un baño de agua fría de 0 °C; al matraz se le vertió mCPBA (1,5 g, 8,8°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche; la CL así como la TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicaron que la reacción se había completado. La solución se trató con diclorometano y se lavó con NaHCO₃, Na₂S₂O₃ y agua, después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, después se trató con AcOH (20 ml) y se agitó durante la noche; la CL indicó la formación de producto ciclado. El disolvente se retiró y el residuo resultante se absorbió en gel de sílice y se aisló 6-(hidroximetil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona con los sistemas disolventes de hexanos/EtOAc (1/1). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,807 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,337 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,279 (s, 2H), 4,985 (s, 1H), 4,302-4,302 (m, 1H), 4,183-4,084 (m, 2H), 3,954-3,912 (m, 2H), 3,006-2,944 (m, 1H), 2,717-2,686 (m, 1H), 2,179-2,172 (m, 2H).

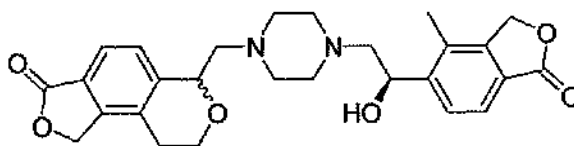
30 Etapa F: 3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato

Se trató la 6-(hidroximetil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona, en DCM (10 ml) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,40 g, 2,3°mmol); a la mezcla se le añadió piridina (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,5) y la CL indicaron el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se trató con diclorometano y se lavó con NaCl, agua y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, se absorbió en gel de sílice y después se sometió a purificación a través de gel de sílice; se aisló (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato con el sistema disolvente de hexanos/EtOAc (1/0,5). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,781 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,727 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,367 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,257 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,206 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,253 (s, 2H), 5,110 (s, 1H), 4,481-4,452 (m, 2H), 4,419-4,385 (m, 2H), 4,196-4,153 (m, 2H), 2,495 (s, 3H).

Etapa G: 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona

45 A un tubo para microondas de 5 ml se le añadieron (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato (50 mg, 0,13°mmol), la base libre generada mediante el lavado con bicarbonato acuoso del cloruro de 1-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-ilo (55 mg, 0,20°mmol) y una barra de agitación; la mezcla se disolvió en acetonitrilo (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. Después, el tubo se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C durante 1 h; la CL indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se sometió a HPLC dirigida a masas para la purificación para proporcionar 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona, en forma de una mezcla de isómeros que podrían separarse parcialmente en las condiciones de purificación. CL-EM (IE, *m/z*): 478 [M+1]⁺.

55 **Ejemplo 1a y 1b**

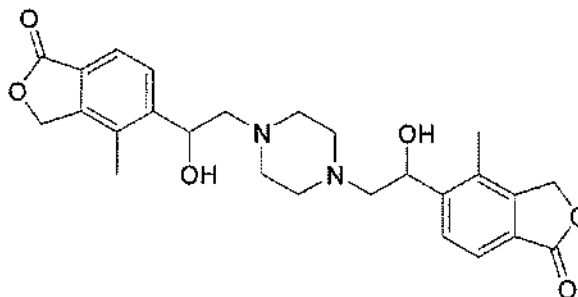


e isómeros separados 1A y 1B

60 (6*S*)-6-({4-[2*R*]-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona y

(6R)-6-({4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6H)-ona

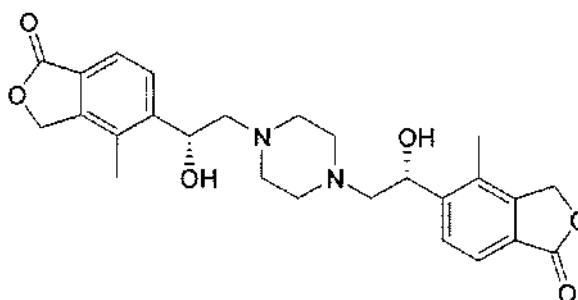
Se prepararon (6S)-6-({4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6H)-ona y (6R)-6-({4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6H)-ona en forma de dos isómeros individuales de la misma manera que en el EJEMPLO 1 (mezcla de isómeros), excepto por que se usó 4-metil-5-[(2R)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona como el reactivo de epóxido y la mezcla final de los dos isómeros se separó usando cromatografía SFC con una columna OJ-H.

Ejemplo 25,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un tubo para microondas cargado con 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (194 mg, 1,00^ommol) y piperazina (40 mg, 0,46^ommol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (4 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 90 minutos. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH-DCM gradiente del 0-7 %). Después de la retirada de los disolventes, se recogió 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,10 (dd, J = 10,5, 3,0 Hz, 2H), 4,01 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6 H), 2,44 (dd, J = 10,5, 13 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H). CLEM M+1 (calc. 467, encontrado 467).

Los tres isómeros de 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona se resolvieron en una columna analítica IA (5u), eluyendo primero el isómero R,R (EJEMPLO 2A) a los 17,4 min, eluyendo a continuación el isómero R,S (EJEMPLO 2C) a los 21,0 min y eluyendo el último el isómero S,S (EJEMPLO 2B) a los 22,6 min.

Ejemplo 2a5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1R)-1-hidroxietano-2,1-diil]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Método 1: A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2R)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (972 mg, 5,11^ommol) y piperazina (200 mg, 2,3^ommol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (16 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 90 minutos. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de ultrarrápida (MeOH-DCM gradiente del 0-7 %). Después de la retirada de los disolventes, se recogió 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1R)-1-hidroxietano-2,1-diil]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,00 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, J = 11 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H); CLEM M+1 (calc, 467, encontrado 467).

Método 2: Se cargaron piperazina (4,51 g, 52,4^ommol) y 4-metil-5-[(2R)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (20,0 g,

105°mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, equipado con un condensador de reflujo, en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tolueno (80,0 ml, 751°mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (80 ml, 854°mmol) para proporcionar una suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C, volviéndose homogénea a 25 °C. Después de agitar durante 4,5 horas a 110 °C, la temperatura se aumentó a 115 °C para impulsar la reacción hacia adelante.

5 Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA. Después del enfriamiento se produjo cristalización. Se añadió agua a través de un embudo de adición (45 ml), generando una suspensión espesa. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con agua:DMA 4:1 (60 ml), seguido de agua (35 ml, 2 veces). El sólido se secó en el embudo al vacío con arrastre de nitrógeno hasta masa constante. Se aisló 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 4,30-3,51 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H).

15 Los compuestos de la presente invención son aminas y por tanto pueden convertirse en diversas sales mediante el tratamiento con cualquiera de una serie de ácidos. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2A puede convertirse en varias formas de sal diferentes como se muestra en los siguientes ejemplos representativos. Estos son ejemplos seleccionados y no se pretende que sean una lista exhaustiva; pueden prepararse numerosas sales adicionales de una manera similar usando diversos ácidos.

20 **Ejemplo 2A-1 (sal de di-HCl): diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)**

25 A un matraz en forma de pera de 250 ml cargado con la base libre (1,2 g, 2,6°mmol) y una barra de agitación se le añadió DCM. La solución se agitó hasta que todos los sólidos desaparecieron. A esta solución se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,6 ml, 4,0 eq) y la mezcla se dejó en agitación durante otros 15 minutos. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto se dejó secar en una bomba de alto vacío hasta que no hubo cambio de peso. Se determinó que el producto era diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

30 **Ejemplo 2A-2 (sal de HCl): clorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)**

35 A un vial de 20 dram cargado con la base libre (160 mg, 0,34°mmol) y una barra de agitación se le añadió HCl 0,1 M en IPA. La solución se dejó en agitación a TA durante 30 minutos y después se calentó a 40 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el producto resultante se dejó en una bomba de alto vacío durante 16 horas. El producto se correspondió con el clorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

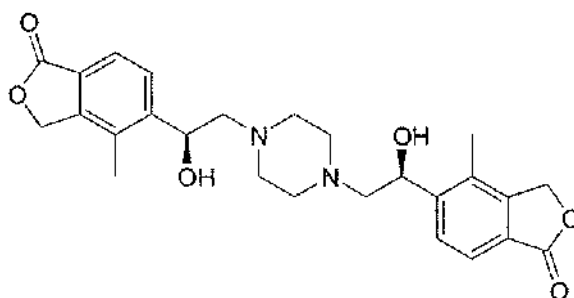
40 **Ejemplo 2A-3 (monohidrato de la sal de di-HCl): hidrato del diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)**

45 A un matraz cargado con la base libre (1,0 g, 2,1°mmol) y una barra de agitación se le añadió HCl 1 N (50 ml). La mezcla se dejó en agitación hasta que todos los sólidos se disolvieron. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto resultante se dejó en una bomba de alto vacío durante 16 horas. Se determinó que el producto era el hidrato del diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

Ejemplo 2A-4 (sal de H₂SO₄): sulfato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (sal)

50 A un matraz de 100 ml cargado con una solución de la base libre (154 mg, 0,330°mmol) en DMF:MeOH (3:1) (20 ml) y una barra de agitación se le añadió H₂SO₄ 0,1 M (3,3 ml). La solución se dejó en agitación a TA durante 30 minutos y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se formó una gran cantidad de sólidos durante ese tiempo. El disolvente se retiró al vacío y los sólidos de color blanco se dejaron en alto vacío durante 16 horas para proporcionar sulfato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diilo]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (sal).

Ejemplo 2b

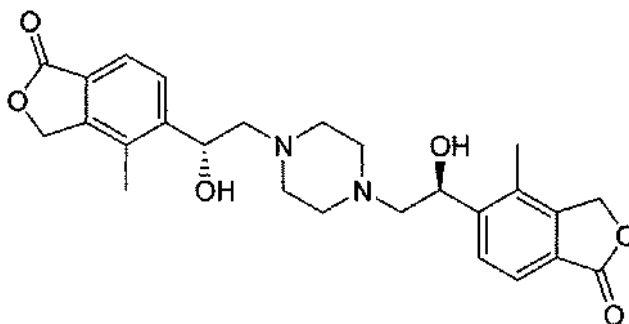


5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1S)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

- 5 A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2S)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (980 mg, 5,15°mmol) y piperazina (200 mg, 2,3°mmol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (16 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 90 minutos. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH-DCM gradiente del 0-7 %). Después de la retirada de los disolventes, se recogió 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1S)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-
- 10 metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) (560 mg).
 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 4,30-3,51 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); CLEM M+1 (calc. 467, encontrado 467).

Ejemplo 2c

15

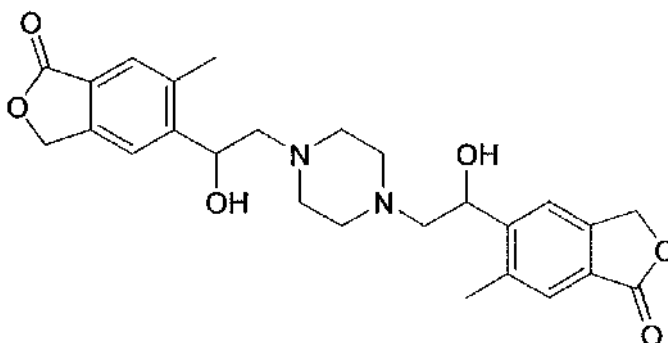


5-((1R)-1-hidroxi-2-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

20

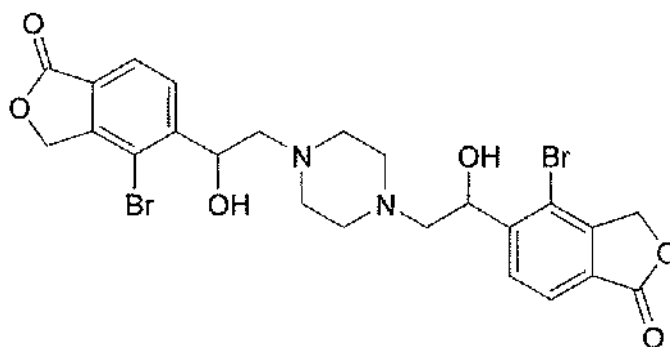
- A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 5-[(1R)-1-hidroxi-2-piperazin-1-ilet]il]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (166 mg, 0,600°mmol) y una barra de agitación se le añadieron 4-metil-5-[(2S)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona (171 mg, 0,900°mmol) y etanol (10 ml). La mezcla se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 90 minutos. Después de que la reacción se enfriara, se añadió DCM (5 ml) al tubo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Precipitó una gran cantidad de sólidos durante ese tiempo; éstos se recogieron mediante filtración. El análisis por HPLC quiral mostró que el material era 5-((1R)-1-hidroxi-2-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona pura con un ee de más del 95 %. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 (s, 4H), 5,43 (m, 4H), 6,60-5,80 (ancho, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,40 (ancho, 8H), 3,09 (ancho, 4H), 2,32 (s, 6H);
- 25
- 30 CLEM M+1 (calc. 467, encontrado 467).

Ejemplo 3

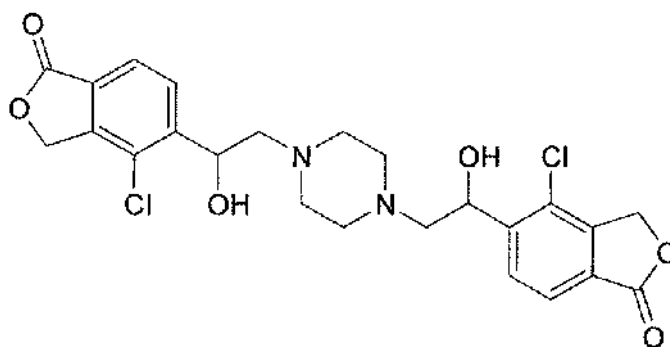


5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

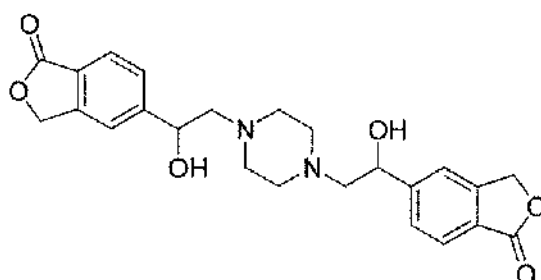
La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 a partir de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. Se purificó la 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) mediante HPLC preparativa de fase inversa. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 2H), 7,67 (s, 2H), 5,27 (s, 4H), 5,07 (m, 2H), 4,30-3,70 (ancho, 2H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,65-2,50 (m, 5H), 2,42 (s, 6H), 2,37 (m, 2H); CLEM M+1 (Calc. 467, encontrado 467).

Ejemplo 45,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona)

La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 a partir de 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. Se purificó la 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona), una mezcla de tres diastereómeros, mediante HPLC preparativa de fase inversa. CLEM M+1 (calc. 597, encontrado 597).

Ejemplo 55,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxetano-2,1-diil)]bis(4-cloro-2-benzofuran-1(3H)-ona)

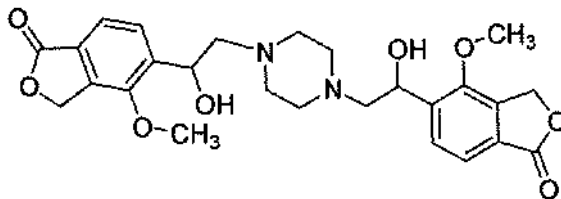
La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 a partir de 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxetano-2,1-diil)]bis(4-cloro-2-benzofuran-1(3H)-ona. CLEM M+1 (calc. 507, encontrado 507).

Ejemplo 6

5,5'-[piperazina-1,A-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(2-benzofuran-1(3H)-ona)

La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 a partir de 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionó 5,5'-[piperazina-1,A-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(2-benzofuran-1(3H)-ona).

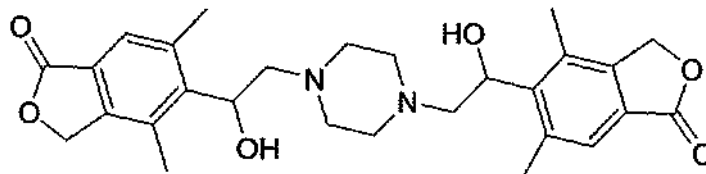
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) diastereómero A: δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,40 (s, 4H), 4,84 (m, 2H), 2,41-2,69 (solapamiento de m, 12H); diastereómero B: δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 4H), 4,03 (m, 2H), 2,41-2,69 (solapamiento de m, 12H); CL/EM: [(M+1)]⁺ = 438,5.

Ejemplo 75,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis[4-(metiloxi)-2-benzofuran-1(3H)-one]

La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 (a 130 °C durante 60 min) a partir de 4-(metiloxi)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. La purificación mediante TLC preparativa proporcionó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis[4-(metiloxi)-2-benzofuran-1(3H)-ona].

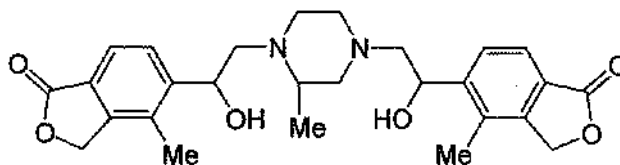
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7,88 (2H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 7,64 (2H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 5,48 (4H, s), 5,14 (2H, m), 3,96 (6H, s), 3,0-2,1 (12H, m).

CL-EM (IE, *m/z*): 499,02 [M+1]⁺.

Ejemplo 85,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 (a 160 °C durante 60 min). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa dirigida a masas para proporcionar el producto deseado, 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona).

CL-EM (IE, *m/z*): 495 [M+1]⁺.

Ejemplo 9 (e isómeros separados)5,5'-[(2-metilpiperazina-1,4-diil)]bis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (700 mg, 3,684^ommol) y 2-metilpiperazina (184 mg, 1,842^ommol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 hora. Después de enfriarse a TA., la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener dos picos (pico 1 y pico 2). Cada pico se separó adicionalmente mediante cromatografía SFC quirral para obtener tres isómeros quirales para cada uno (de 8 isómeros se obtuvieron seis, aunque dos pueden ser mezclas de 2 isómeros).

Isómero A RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,20 (s, 4H), 5,00-5,16 (m, 2H), 2,30-3,30 (m, 11H), 2,26 (s, 6H), 1,16-1,18 (m, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

Isómero B RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (ss 4H), 5,24 (s, 4H), 5,06-5,15 (m, 2H), 3,02-3,26 (m, 2H), 2,28-2,82 (m, 9H), 2,26 (s, 6H), 1,16-1,18 (m, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

5 Isómero C RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,09-5,12 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 3H), 2,35-2,68 (m, 6H), 2,28 (s, 6H), 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

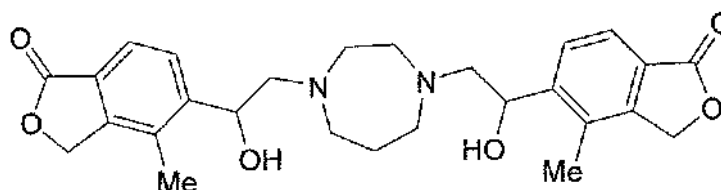
Isómero D RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68-7,74 (m, 4H), 5,32 (s, 4H), 5,18-5,24 (m, 2H), 2,50-3,38 (m, 11H), 2,32 (ss, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

10 Isómero E RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68-7,76 (m, 4H), 5,34 (s, 4H), 5,18-5,24 (m, 2H), 2,50-2,96 (m, 11H), 2,32 (ss, 6H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

Isómero F RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,70-7,80 (m, 4H), 5,35 (s, 4H), 5,20-5,30 (m, 2H), 2,50-3,35 (m, 11H), 2,33 (ss 6H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM m/e 481 (M+1)⁺.

Ejemplo 10 (tres isómeros separados)

15



5,5'-[1,4-diazepan-1,4-dilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

20 La reacción se realizó de una manera similar a las condiciones generales de apertura de epóxidos como se muestran para el EJEMPLO 2 (a 150 °C durante 60 min) a partir de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona y 1,4-diazepan. La purificación mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) proporcionó 5,5'-[1,4-diazepan-1,4-dilbis(1-hidroxietano-2,1-diilo)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona). Después, la mezcla de isómeros resultante se separó en los tres diastereómeros puros mediante cromatografía quiral SFC.

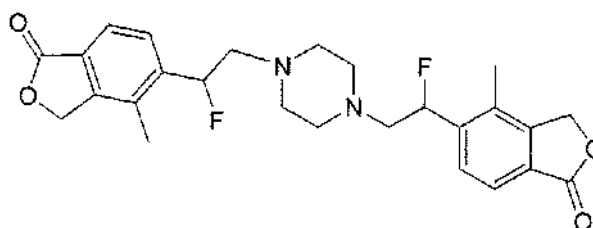
25

Isómero 1 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,98-5,00 (m, 2H), 2,98-3,04 (m, 4H), 2,78-2,84 (m, 6H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,92-1,98 (m, 2H); EM m/e 481 (M+1)⁺.

30 Isómero 2 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s 4H) 5,23 (s 4H) 4,98-5,02 (m, 2H) 2,97-3,05 (m, 4H), 2,78-2,85 (m, 6H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,90-1,97 (m, 2H); EM m/e 481 (M+1)⁺.

Isómero 3 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (s, 4H), 5,20 (s, 4H), 4,92-4,96 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 4H), 2,70-2,82 (m, 6H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,82-1,94 (m, 2H); EM m/e 481 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 11



5,5'-[Piperazina-1,4-dilbis(1-fluoretano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

40

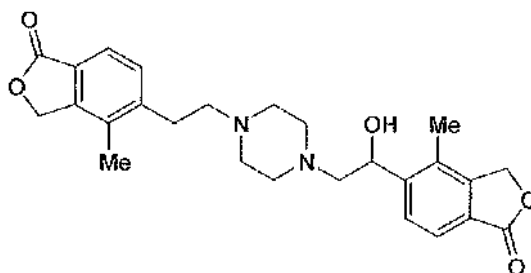
Se disolvió 5,5'-[piperazina-1,4-dilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) (28 mg, 0,060 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml). La solución se enfrió a 0 °C. A la solución anterior se le añadió DAST (17 µl, 0,13 mmol, 2,2 eq). La reacción se calentó a t.a. y se agitó a esa temperatura durante 30 min. La reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl acuoso. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato acuoso, agua y salmuera.

45

La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,79 (2H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,93 (2H, m), 5,26 (4H, s), 4,0-2,5 (m), 2,30 (6H, s);
CL-EM (IE, *m/z*): 471,1 [M+1]⁺.

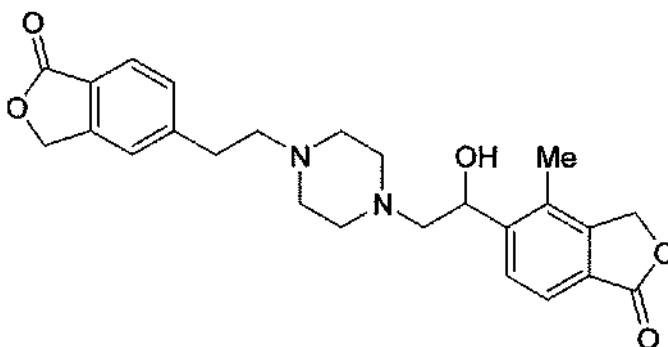
Ejemplo 12

5 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se suspendieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (60 mg, 0,31^ommol, 1,2^ommol) y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-ona (68 mg, 0,26^ommol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) en un tubo para microondas. El tubo se tapó, se desgasificó al vacío y se purgó con gas nitrógeno. La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min en irradiación de microondas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/DCM).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,80 (2H, s a), 7,70 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,25 (4H, s a), 5,10 (1H, dd, *J* = 3,1 Hz, *J* = 10,6 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,29 (3H s); CL-EM (IE *m/z*): 451,4 [M+1]⁺.

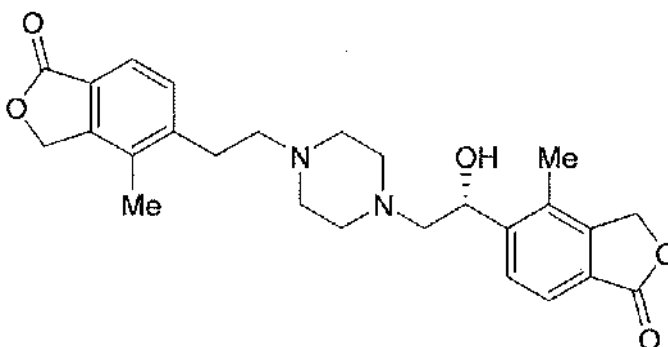
15 Ejemplo 13

20 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se preparó 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-ona.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,80 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,25 (4H, s a), 5,10 (1H, dd, *J* = 3,1 Hz, *J* = 10,6 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,29 (3H, s); CL-EM (IE *m/z*): 437,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 14

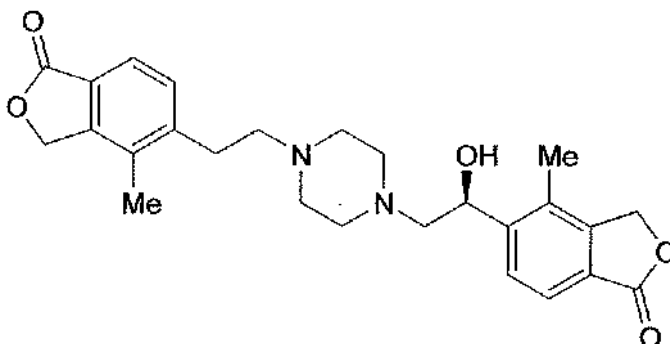
30 5-((1R)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se preparó 5-((1R)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-

benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-[(2*R*)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (4H, s a), 5,10 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,2 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,28 (3H, s); CL-EM (IE *m/z*): 451,53 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 15

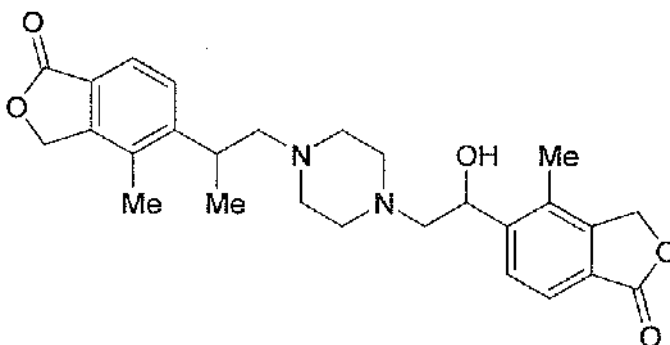
10

5-((1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-((1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-[(2*S*)oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

15

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (4H, s a), 5,10 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,2 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,28 (3H, s); CL-EM (IE *m/z*): 451,52 [M+1]⁺.

Ejemplo 16

20

5-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletíl)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

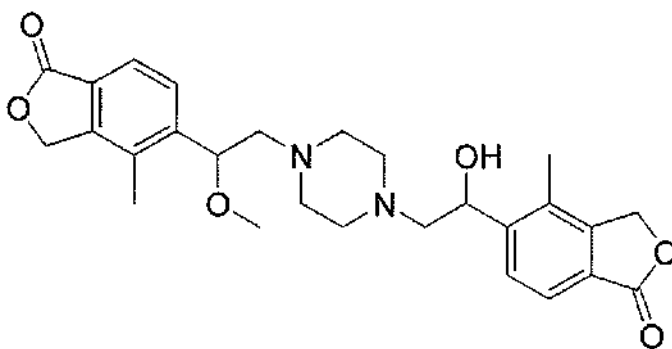
25

Se preparó 5-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletíl)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (58 mg, 0,31^ommol, 1,2^ommol) y 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

30

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,78 (4H, s a), 7,34 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,40 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,06 (2H, m), 3,4-2,3 (m), 2,30 (3H, s), 2,26 (3H, s); CL-EM (IE *m/z*): 465,40 [M+1]⁺.

Ejemplo 17

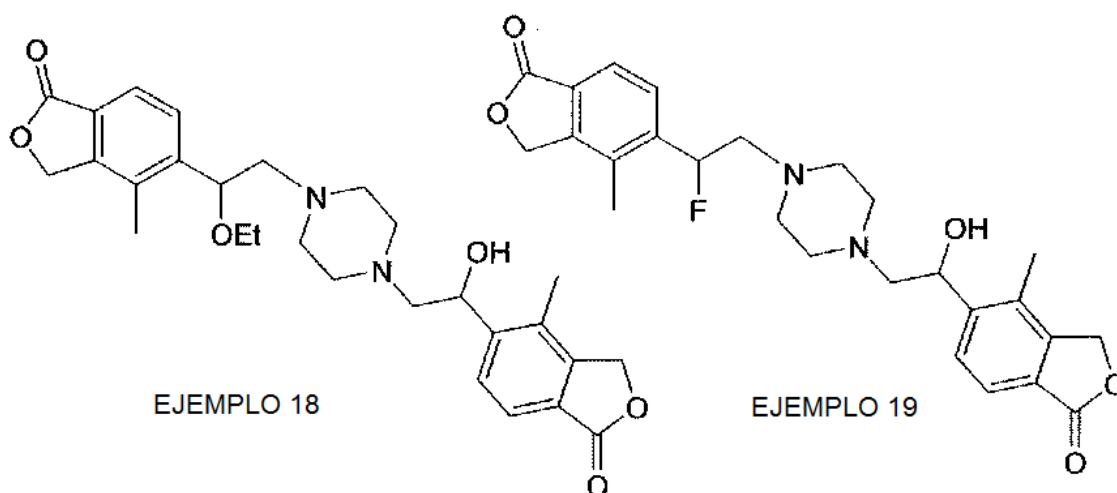


5-[2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-(metiloxi)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

5 Se añadieron clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-ilet]l-2-benzofuran-1(3H)-ona (40 mg, 0,14^ommol), 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (79 mg, 0,41^ommol), a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se le añadieron EtOH (2 ml) y THF (0,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. Después, se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C durante 1 hora; la CL indicó la finalización de la reacción. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se purificó mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar 5-[2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-(metiloxi)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL-EM (IE *m/z*): 481 [M+1]⁺.

Ejemplos 18 y 19

15



EJEMPLO 18

EJEMPLO 19

Ejemplo 18: 5-(1-(etiloxi)2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

20

Ejemplo 19: 5-(1-(fluoro)2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

25 Se suspendieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (75 mg, 0,394^ommol, 1,2^ommol) y 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ilet)l-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (90 mg, 0,323^ommol, 1,0 eq) en etanol (30 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min en irradiación de microondas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el producto esperado 5-(1-fluoro-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona, así como el subproducto 5-(1-(etiloxi)2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

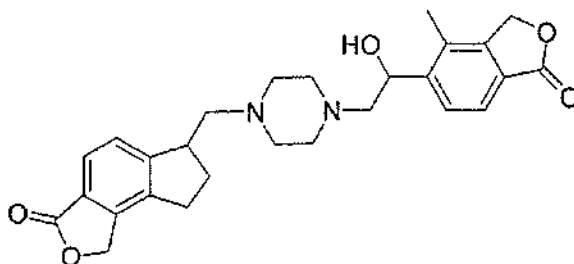
30

Ejemplo 19: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,81 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,79 (2H, s), 7,63 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,96 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 48,3 Hz), 5,27 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5,09 (1H, m), 3,00-2,36 (m), 2,31 (3H, s), 2,28 (3H, s); CL-EM (IE, *m/z*): 469,1 [M+1]⁺.

35

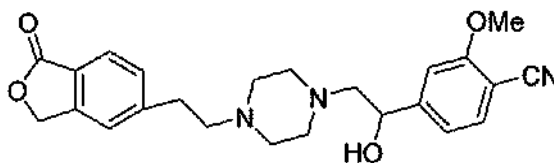
Ejemplo 18: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,76 (2H, d, *J* = 5,5 Hz), 7,75 (4H, m), 7,61 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 5,24 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,06 (1H, m), 4,83 (1H, m), 3,35 (2H, m), 2,8-2,2 (18H, m), 1,19 (3H, m) CL-EM (IE, *m/z*): 495,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 20

5 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona

Se añadieron 6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona (40 mg, 0,15°mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (55 mg, 0,29°mmol) a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se le añadió EtOH (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. Después, se coloca en un reactor de microondas y se calentó a 150 °C durante 30 min; la CL indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se sometió a purificación mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-1,6,7,8-tetrahidro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-ona. CL-EM (IE, *m/z*): 463 [M+1]⁺.

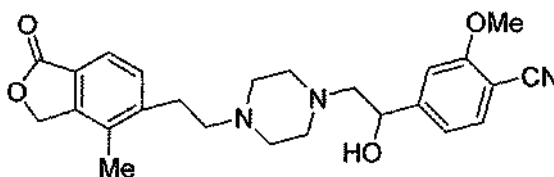
Ejemplo 21

20 4-1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil-2-(metiloxi)benzocnitrilo

Se preparó 4-1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil-2-(metiloxi)benzocnitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 5-(2-piperazin-1-ilet)il-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzocnitrilo.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,4 (s, 2H), 5,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H); CL/EM (M+1)⁺ = 422,33.

Ejemplo 22

30 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-il}benzocnitrilo

35 Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-il}benzocnitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-ilet)il-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzocnitrilo.

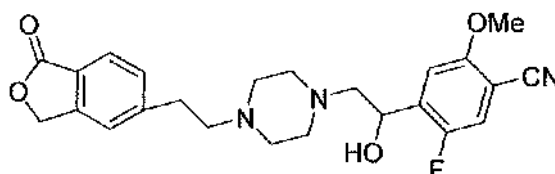
40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,27 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85-3,43 (m, 8H), 3,38-3,22 (m, 6H), 2,33 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 436,40.

Los 2 isómeros individuales de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-il}benzocnitrilo se obtuvieron mediante cromatografía quiral SFC (Información del Método: ChiralCel OJ-H de 4,6 × 150°mm, 2,5 ml/min, 10 MPa, MeOH al 30 % + IBA/CO₂ a 35 °C). Las caracterizaciones para el Isómero 1 (que eluye más rápidamente del HPLC quiral) y el Isómero 2 (que eluye más lentamente del HPLC quiral) se encuentran a continuación.

Isómero 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,40-2,38 (m, 12H), 2,25 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 436,53.

Isómero 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (t, *J* = 7,5 Hz, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,55-2,38 (m, 12H), 2,25 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 436,50.

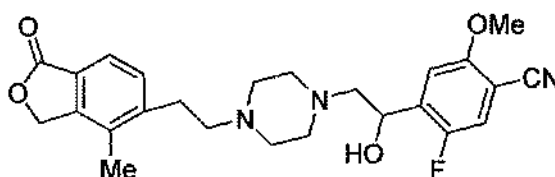
Ejemplo 23



5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 5-(2-piperazin-1-ilet)il)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 440,54.

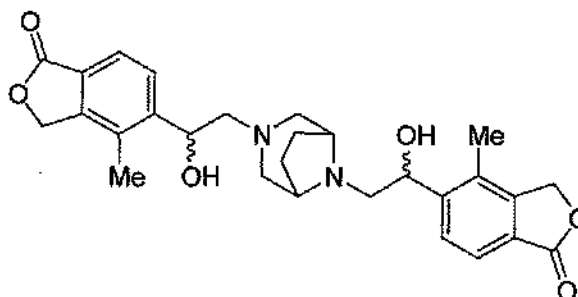
Ejemplo 24



5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 12 a partir de 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-ilet)il)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 454,55.

Ejemplo 25 (los cuatro isómeros separados)



5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Una mezcla del isómero (37A) de 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (53 mg, 0,175^ommol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (57 mg, 0,210^ommol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a TA., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) y después se separó mediante cromatografía quiral SFC para obtener dos isómeros separados A y B de la 5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

Isómero A RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (d, *J* = 3,1 Hz, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,05-5,10 (m, 2H), 3,50 (s a,

1H), 3,26 (s a, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 5H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,85-2,01 (m, 4H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero B RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,95-5,06 (m, 2H), 3,42 (s a, 1H), 3,20 (s a, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 3H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 4H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

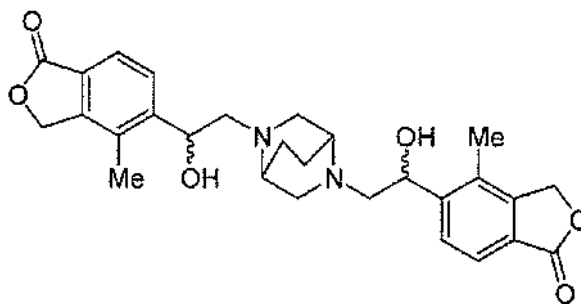
Una mezcla de isómero (37B) de 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (45 mg, 0,149^ommol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (57 mg, 0,210^ommol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a TA., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) y después se separó mediante cromatografía quiral SFC para obtener dos isómeros separados C y D de la 5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona).

Isómero C RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,05-5,10 (m, 2H), 3,52 (s a, 1H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 4H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero D RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 5,06-5,12 (m, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,58-2,88 (m, 5H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90-2,02 (m, 4H).

EM m/z 493 (M+1)⁺.

Ejemplo 26 (los 8 isómeros separados)



5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

En cuatro reacciones separadas, los isómeros A-D de 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (aproximadamente 100 mg, 0,33^ommol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (95 mg, 0,50^ommol) en 2 ml de DMSO se calentaron en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a t.a, las mezclas se diluyeron con agua (20 ml), se extrajeron con EtOAc (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. Los residuos se purificaron mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) en forma de 4 mezclas de dos isómeros, que se separaron mediante cromatografía quiral SFC para obtener dos isómeros individuales para cada una (ocho en total).

Isómero A RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 5,09-5,13 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero B RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,95-5,01 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 4H), 2,67-2,69 (m, 1H), 2,41-2,52 (m, 2H), 2,24 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,94-2,07 (m, 4H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero C RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,90-4,93 (m, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 4H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero D RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,86-4,93 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 3H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,23 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

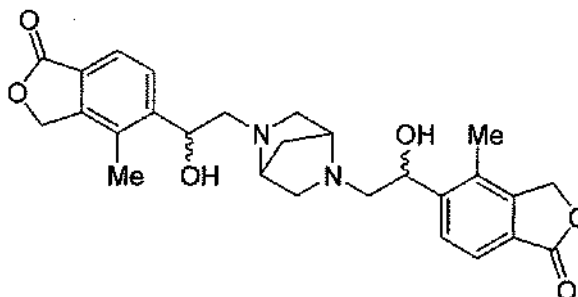
Isómero E RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,88-4,93 (m, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 4H), 2,66-2,72 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero F RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 5,00-5,07 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,11-3,33 (m, 3H), 2,83-2,99 (m, 4H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero G RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,93-4,96 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,71-2,73 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H). EM m/z 493 (M+1)⁺.

Isómero H RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,91-4,98 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 10,1 Hz, 6H), 1,90-2,60 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H). EM *m/z* 493 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 27



5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

10 En recipientes separados se calentaron los Isómeros A y B de 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) (80 mg-250 mg, 0,33°mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,5 eq.) en 2 ml de DMSO en condiciones de microondas (150 °C) durante 1 h. Después de enfriarse a t.a, la mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) en forma de mezclas de isómeros, que se separaron mediante cromatografía quiral SFC para proporcionar tres isómeros individuales para cada una.

20 Isómero A: EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

Isómero B: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,74 (m 4H), 5,18 (s, 4H), 4,02-5,18 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 2,90-3,28 (m, 6 H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,52-1,60 (m, 2H). EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

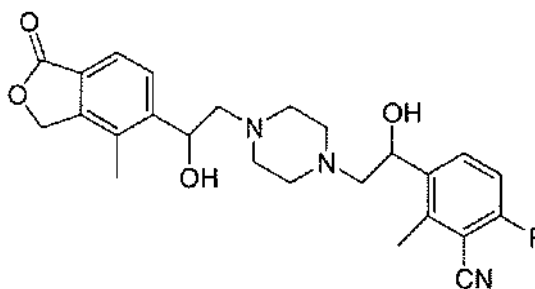
Isómero C: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,18-5,20 (m, 4H), 5,04-5,12 (m, 2H), 2,500-3,70 (m, 10H), 2,24-2,28 (m, 6H), 1,50-1,65 (m, 2H). EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

25 Isómero D: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68-7,72 (m, 4H), 5,14-5,20 (s, 4H), 4,78-4,82 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,14-3,30 (m, 2H), 2,35-3,00 (m, 6H), 2,18 (ss, 6H), 1,54-1,74 (m, 2H). EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

Isómero E: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72-7,80 (m, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,90-5,00 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,26 (s, 6H), 1,74-1,78 (m, 2H). EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

30 Isómero F: RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68-7,74 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 5,00-5,12 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,14-3,40 (m, 2H), 2,50-2,86 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82-1,96 (m, 2H). EM *m/z* 479 (M+1)⁺.

Ejemplo 28



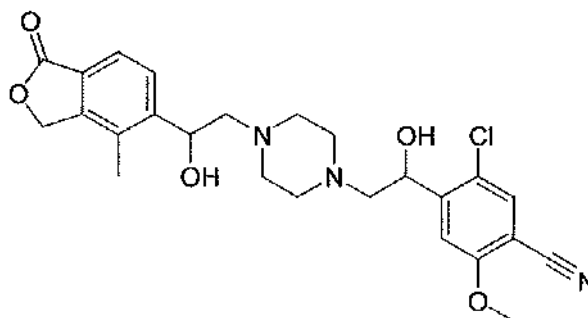
35

6-fluoro-3-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-metilbenzonitrilo

40 Se disolvieron 6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo (69,2 mg, 0,391°mmol), 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-ilet)il)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (54,0 mg, 0,195°mmol) en EtOH (5 ml), después se calentaron a 150 °C durante 1 h. El etanol se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar 6-fluoro-3-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-metilbenzonitrilo.

45 RMN-¹H (500 MHz, DMSO₄): δ 7,83 ppm (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,38 (t, d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,35-5,43 (c, 2H), 5,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3,16-3,41 (a, 7H), 3,06-3,07 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). CL-EM: M+1 = 454.

Ejemplo 29

5 5-cloro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Una solución de óxido de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno (45,50 mg, 0,22^ommol) y 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletal)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,50 mg, 0,18^ommol) en DMSO (2,00 ml) se agitó a 150 °C a través de microondas durante 1 hora. Se añadieron salmuera y EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto puro en forma de una mezcla de isómeros que se separaron a través de HPLC preparativa quiral para proporcionar los 4 isómeros resueltos de 5-cloro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo.

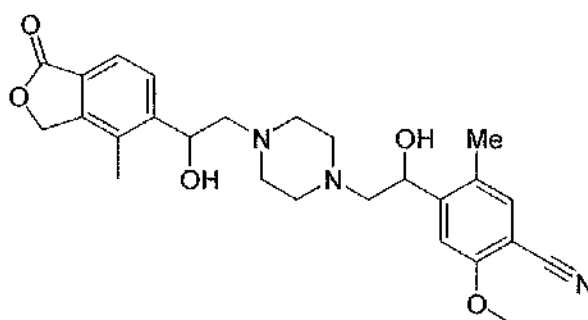
15 Isómero 1: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,78 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08-5,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,81-2,89 (m, 6H), 2,53-2,58 (m, 6H), 2,28 (s, 3H); EM m/e 486 (M+1)⁺.

Isómero 2: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,79 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,09-5,11 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 6H), 2,55-2,61 (m, 6H), 2,29 (s, 3H); EM m/e 486 (M+1)⁺.

20 Isómero 3: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,79 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,12 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,95-2,32 (m, 12H), 2,29 (s, 3H); EM m/e 486 (M+1)⁺.

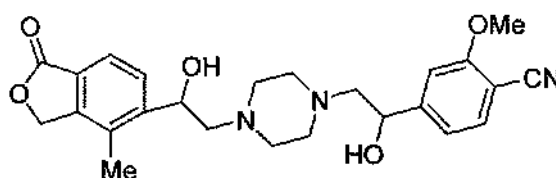
Isómero 4: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,78 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,09-5,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 6H), 2,55-2,61 (m, 6H), 2,28 (s, 3H); EM m/e 486 (M+1)⁺.

25 Ejemplo 30

30 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 de a partir de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 466,02.

Ejemplo 31

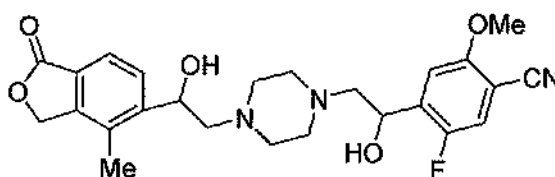


40

4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 a partir de 5-

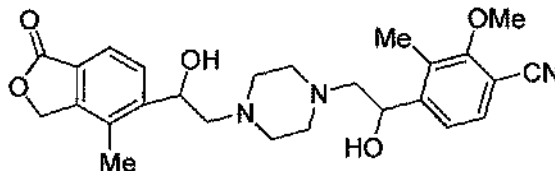
- 5 (1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,77 (s a, 1H), 7,74 (s a, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,42 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,26 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,76 (m, 5H), 3,75-3,42 (m, 4H), 3,40-3,21 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 452,35. Los 4 isómeros individuales de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo se obtuvieron mediante
- 10 cromatografía quiral SFC (ChiralCel OJ-H de 4,6 × 250 mm, 2,4 ml/min, 10 MPa, MeOH al 4-40 %:MeCN/CO₂ a 35 °C); isómero 1: t_R = 7,049 min, isómero 2: t_R = 7,308 min, isómero 3: t_R = 7,740 min, isómero 4: t_R = 7,869 min.

Ejemplo 32

15

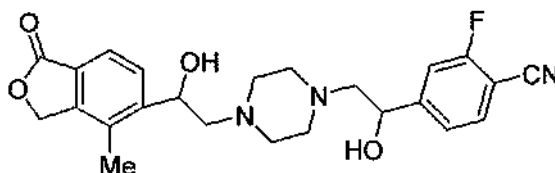
5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

- 20 Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 a partir de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 470,56.

Ejemplo 334-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 a partir de 5-

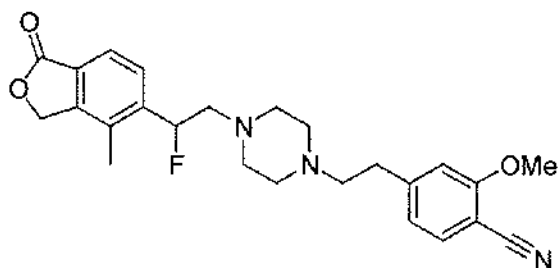
- 35 (1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,42 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,12-3,73 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,42-3,22 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 466,02.

Ejemplo 34

40

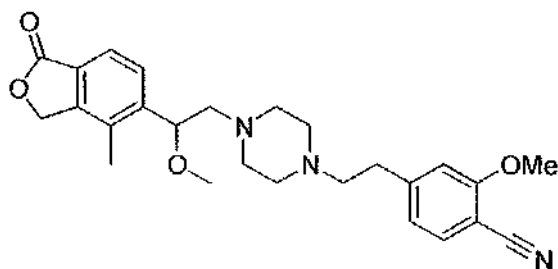
2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)benzonitrilo

- 45 Se preparó 2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 a partir de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,98 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 3,95-3,42 (m, 6H), 3,40-3,18 (m, 6H), 2,36 (s, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 440,02.
- 50

Ejemplo 355 4-(2-{4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

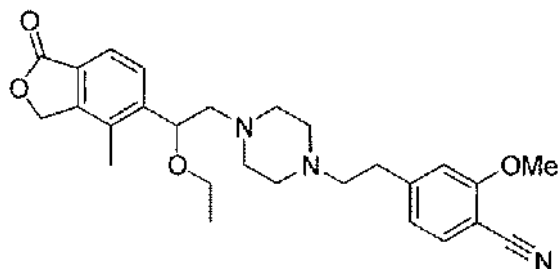
Se añadieron clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletíl)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (30mg, 0,11°mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (37 mg, 0,22°mmol), cianoborohidruro de sodio (67 mg, 1,078°mmol) a un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación; al matraz se le añadieron MeOH (3 ml) y unas gotas de AcOH. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 12 h; la CL indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad, se redisolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. y NaCl ac. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y se concentró a sequedad. Después, se redisolvió en MeOH (3,5 ml) de nuevo, se filtró y se inyectó en la HPLC dirigida a masas para su separación para proporcionar el producto deseado. CL-EM (IE, *m/z*): 450 [M+1]⁺.

15

Ejemplo 3620 4-(2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletíl]-2-1-benzofuran-1(3*H*)-ona (50 mg, 0,17°mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (60 mg, 0,34°mmol), cianoborohidruro de sodio (108 mg, 1,72°mmol) y una barra de agitación a un matraz de 25 ml y unas gotas de AcOH. Después, la mezcla resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se agitó durante 12 h; el análisis por CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac., NaCl ac. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad; después, el residuo resultante se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y se inyectó en la HPLC dirigida a masas para su separación para proporcionar el producto deseado. CL-EM (IE, *m/z*): 481 [M+1]⁺.

30

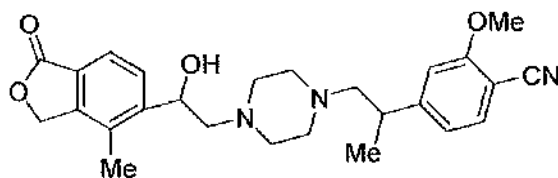
Ejemplo 3735 4-(2-{4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-iletíl]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (50 mg, 0,16°mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (40 mg, 0,23°mmol), cianoborohidruro de sodio (14 mg, 1,7°mmol) y una barra de agitación a un matraz de 25 ml y unas gotas de AcOH. Después, la mezcla resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se agitó durante 12 h; el análisis por CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató

40

con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac., NaCl ac. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad; después, el residuo resultante se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y se inyectó en la HPLC dirigida a masas para su separación para proporcionar el producto deseado. CL-EM (IE, *m/z*): 464 [M+1]⁺.

5 Ejemplo 38



4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

10

Al 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo (0,020 g, 0,106^ommol) se le añadieron diclorometano (15 ml) y clorhidrato de 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona [(0,037 g, 0,116^ommol), en diclorometano (2 ml) y trietilamina (0,029 ml, 0,211^ommol)] y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,112 g, 0,529^ommol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (40 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄). La filtración seguida de la concentración proporcionó un residuo oleoso, que se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida a masas seguida de la evaporación y el secado de la fracción pura obtenida, que después se convirtió en sal de HCl triturando en HCl 1 M en éter dietílico (0,50 ml, 2 h). La evaporación y el secado al vacío proporcionaron

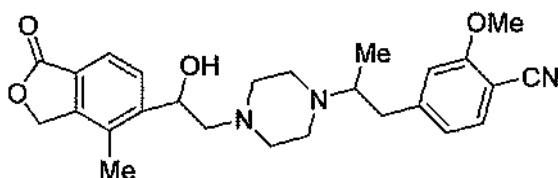
15

20

4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo.
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,75 (s a, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,95-2,65 (m, 9H), 3,55-3,25 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (s a, 3H); CL/EM (M+1)⁺ = 450,53.

25

Ejemplo 39

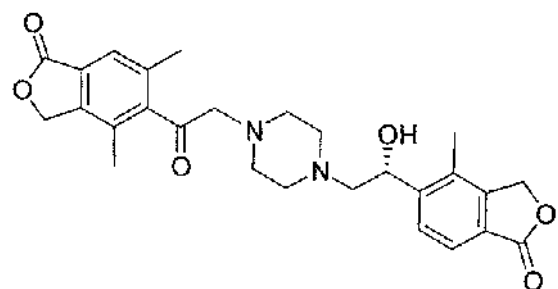


4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}propil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}propil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la preparación del EJEMPLO 38 a partir de clorhidrato de 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo. CL/EM (M+1)⁺ = 450,57.

35

Ejemplo 40



40

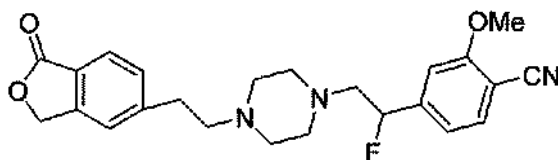
5-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un tubo para microondas de 5 ml se le añadieron 5-(bromoacetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,220 g, 0,777^ommol), cloruro de 1-({2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil}piperazin-1-il)io (0,215 g, 0,777^ommol) y una barra de agitación; la mezcla se disolvió en THF (2 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó

45

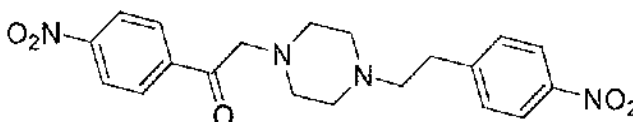
con N₂. El tubo se colocó en un baño de aceite y se calentó a 50 °C durante 12 h; la CL indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,6 ml), se filtró y después se sometió a purificación mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar 5-((4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il)acetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. CL-EM (IE, *m/z*): 479 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 4110 4-(1-fluoro-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó de una manera similar a la descrita en el EJEMPLO 11 a partir de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,80 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,94 (s a, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (s a, 8H); . CL/EM (M+1)⁺ = 424,31.

15

Ejemplo 42

20

1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona

Etapa A: clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina

Se añadió trietilamina (22,6 ml, 161°mmol) a una solución agitada de Boc-piperazina (10,0 g, 53,7°mmol) y bromuro de 4-Nitrofenetilo (12,4 g, 53,7°mmol) en 100 ml de DMF, después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, tres veces con HCl 0,1 N, de nuevo con agua, después finalmente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, la mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y se añadió hexano. El precipitado resultante se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el producto intermedio protegido con Boc. El análisis por CL-EM mostró M+H 336 y M-55 280 para el pico principal a 2,4 min. El intermedio se trató con HCl 4 N en dioxano (Aldrich) para proporcionar clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): δ ppm 9,80 (a, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,2-3,8 (m, 12H); CL-EM: M+1 = 236.

35

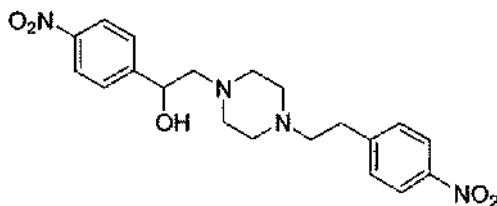
Etapa B: 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona

Se añadió 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (269 mg, 1,10°mmol) a una solución agitada de clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina (200 mg, 0,736°mmol) seguido de base de Hunig, después se agitaron a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de NH₄Cl saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando el sistema disolvente de MeOH al 5 %/DCM para proporcionar 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona.

40

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (a, 4H); CL-EM: M+1 = 399,4.

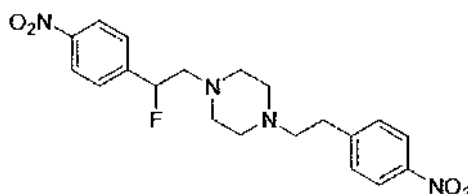
45

Ejemplo 43

50

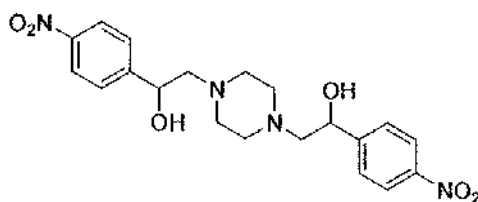
1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol

Se añadió borohidruro de sodio (8,0 mg, 0,21°mmol) a 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol (20 mg, 0,050°mmol) en etanol (1 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc, dos veces con salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando el sistema disolvente (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 5 %:DCM al 95 % para proporcionar 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol. CL-EM: M+1 = 401.

Ejemplo 441-[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]-4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina

Se añadió DAST (6,6 µl, 0,050°mmol) a 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol (10mg, 0,025°mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 72 h. Después, se añadió NaOH 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa dirigida a masas para proporcionar 1-[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]-4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina.

CL-EM: M+1 = 403.

Ejemplo 452,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol]EtapA: 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol]

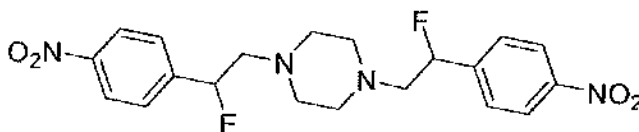
Se añadió 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol (3,117 g, 12,77°mmol) a una solución de piperazina (0,500 g, 5,80°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,06 ml, 23,2°mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante ½ h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, después, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

El residuo se purificó mediante MPLC usando una columna Redi-Sep de 120 g y eluyendo con el sistema disolvente de MeOH al 0 %-5 %/DCM, para proporcionar 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol] (1,9 g, 79 %). CL-EM: M+1 = 413.

EtapA: 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol]

Se añadió NaBH₄ (308 mg, 8,15°mmol) a una solución de 25 ml de etanol de 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol] (400 mg, 0,970°mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, después, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM para proporcionar 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol].

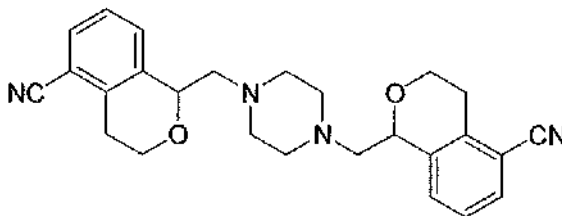
RMN-¹H (500 MHz, DMSO): δ ppm 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 5,19 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,56-3,59 (a, 6H), 3,37 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 13 Hz, 2H). CL-EM: M+1 = 417.

Ejemplo 465 **1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]piperazina**

Se añadió DAST (464 mg, 2,88°mmol) a 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol] (del EJEMPLO 44, 300 mg, 0,720°mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

10 El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando el sistema disolvente de (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 5 %:DCM al 95 % para proporcionar 1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]piperazina.
 RMN-¹H (500 MHz, DMSO): δ ppm 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,17 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,03-3,20 (m, 8H). CL-EM: M+1 = 421.

15

Ejemplo 4720 **1,1'-(piperazina-1,4-diildimetanodil)bis(3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo)****Etapas A: 1-[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina**

A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato (480 mg, 1,2°mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron 10 ml de HCl 4 N/dioxano y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 1-[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,84 (s a, 4H), 3,64-3,71 (m, 6H), 3,58-3,61 (m, 1H).

30

Etapas B: 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina

A una solución de 1-[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina (160 mg, 0,52°mmol) en DCM/MeOH (1:1, 5 ml) se le añadió DIEA (134 mg, 1,03°mmol) y después la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Después, se añadieron AcOH (62 mg, 1,03°mmol), NaCNBH₃ (65 mg, 1,03°mmol) y 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído (125 mg, 0,516°mmol) a la mezcla. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina.

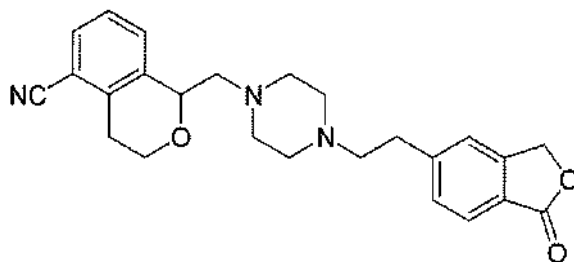
35

Etapas C: 1,1'-piperazina-1,4-diildimetanodil)bis(3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo)

Una solución de 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metil]piperazina (130 mg, 0,24°mmol), Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0,050°mmol) y Zn(CN)₂ (85 mg, 0,73°mmol) en 5 ml de DMF anhidro se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante 6 horas. Después de que se enfriara a ta, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1,1'-piperazina-1,4-diildimetanodil)bis(3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo).

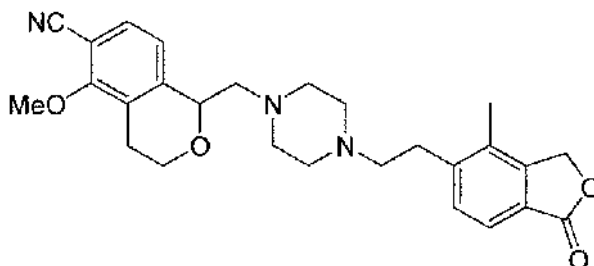
45 RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ: 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 10H), 3,10-3,12 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H).

50

Ejemplo 485 1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo

Una mezcla de 1-formil-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo (65 mg, 0,35°mmol), clorhidrato de 5-(2-piperazin-1-iletíl)-2-benzofuran-1(3H)-ona (100 mg, 0,35°mmol), DIEA (45 mg, 0,35°mmol), AcOH (21 mg, 0,35°mmol) en 3 ml de DCM se agitó 30 min a temperatura ambiente y después se añadió NaBH (OAc)₃ (440 mg, 2,1°mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-5-carbonitrilo.

10 RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,68-7,69 (m, 1H), 7,60-7,61 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 3H), 7,47-7,49 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,18-5,19 (m, 1H), 4,20-4,22 (m, 1H), 3,79-4,02 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 12H), 2,80-3,21 (m, 4H).
15 EM: m/z 418 (M+1)⁺.

Ejemplo 4920 1-({4-[2-4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-6-carbonitrilo25 Etapa A: (2-hidroxifenil)acetato de metilo

A una solución de ácido (2-hidroxifenil)acético (11 g, 72,3°mmol) en 100 ml de MeOH se le añadió SOCl₂ (17,2 g, 144,7°mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2-hidroxifenil)acetato de metilo.

30 Etapa B: (3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo

A una solución de (2-hidroxifenil)acetato de metilo (14,0 g, 84,3°mmol) en 100 ml de DCM se le añadieron diisopropilamina (1,70 g, 16,8°mmol) y NBS (15 g, 84,2°mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con DCM, y se concentró para proporcionar (3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo en bruto.

35 Etapa C: [3-bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo

A una solución de (3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo (18,7 g, 76,3°mmol) en 200 ml de DMF se le añadieron K₂CO₃ (52,7 g, 382°mmol), MeI (14,0 ml, 229°mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar [3-bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo.

45 Etapa D: 2-[3-bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol

A una solución de [3-bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo (8,20 g, 31,7°mmol) en 200 ml de THF seco en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente se le añadió LiBH₄ (32 ml, 63,32°mmol, THF 2 M). Después de 1,5 horas,

la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en una solución de EtOAc/HCl 1 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 2-[3-bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol.

5 Etapa E: 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo

10 Se añadieron bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol (6 g, 26,0°mmol) y bis(etiloxi)acetato de etilo (5,50 g, 31,1°mmol) en 60 ml de CH₃NO₂. Después de que se agitara durante 10 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo/HCl acuoso 1 N, se extrajo mediante DCM y se volvió a lavar con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

15 Etapa F: ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico

20 A una solución de 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo (650 mg, 2,06°mmol) en 20 ml de MeOH/THF/H₂O (2/2/1) se le añadió LiOH·H₂O (347 mg, 8,25°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y se extrajo con éter. Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 3 en baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico.

Etapa G: 6-bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida

25 Una mezcla de ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico (600 mg, 2,08°mmol) y CDI (475 mg, 2,93°mmol) en 20 ml de DCM seco se agitó a t.a. durante 0,5 horas y después se añadió O,N-dimetilhidroxilamina (285 mg, 2,93°mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 6-bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida.

30 Etapa H: 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído

35 Una solución de 6-bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida (300 mg, 0,9°mmol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió a -30 °C y después se añadió DIBAL-H (1,3 ml, 1,3°mmol, 1 M). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

40 Etapa I: 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato

45 A una solución de 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído (230 mg, 0,85°mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (189 mg, 1,02°mmol) y NaBH(OAc)₃ (720 mg, 3,4°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato.

Etapa J: 1,1-dimetiletil-4-[[6-ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato

50 Una solución de 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato (50 mg, 0,11°mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg) y Zn(CN)₂ (26 mg, 0,23°mmol) en 5 ml de DMF anhidro se calentó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo mediante EtOAc, se lavo con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[[6-ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato.

Etapa K: 5-(metiloxi)-3-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-6-carbonitrilo

60 A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[[6-ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato (30 mg, 0,08°mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se concentró. El 5-(metiloxi)-3-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-6-carbonitrilo en bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa.

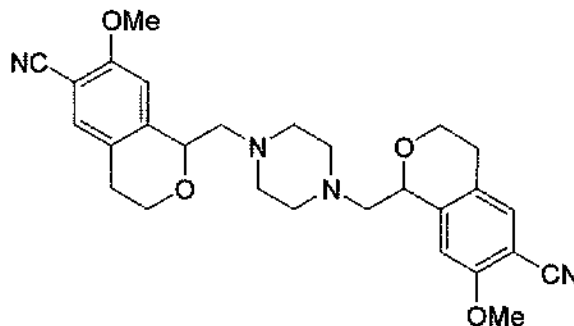
65 Etapa L: 1-((4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il)metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-6-carbonitrilo

A una solución de 5-(metiloxi)-3-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo (0,04°mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (de la etapa B, Intermedio 17, 11 mg, 0,06°mmol) y NaBH(OAc)₃ (34 mg, 0,16°mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se

concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1-({4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1-isocromeno-6-carbonitrilo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 1H), 2,49-2,79 (m, 16H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 50



1,1'-(Piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis[7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo]

Etapa A: 1,4-bis[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina

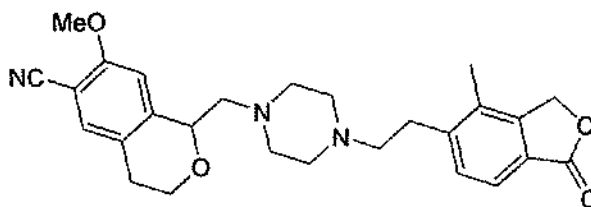
A una solución de 1-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina (100 mg, 0,3°mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (81 mg, 0,30°mmol) y NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,6°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1,4-bis[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina.

Etapa B: 1,1'-(piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis[7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo]

Una solución de 1,4-bis[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina (30 mg, 0,05°mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg) y Zn(CN)₂ (58 mg, 0,10°mmol) en 8 ml de DMF anhidro se calentó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,22 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,11-4,2 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,59 (s, 4H), 2,51-2,89 (m, 14H).

Ejemplo 51



1-({4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

Etapa A: 1,1-dimetiletil-4-[[6-clano-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato

Una solución de 1,1-dimetiletil-4-[[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato (350 mg, 0,79°mmol), Pd(PPh₃)₄ (180 mg, 0,15°mmol) y Zn(CN)₂ (187 mg, 1,60°mmol) en 10 ml de DMF anhidro se calentó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con TLC preparativa para proporcionar 1,1-dimetiletil-4-[[6-clano-7-(metiloxi)-3,4-

dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato.

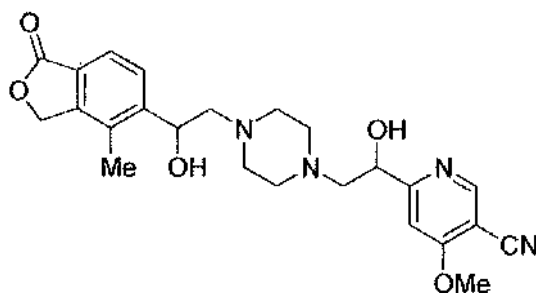
Etapa B: 7-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

5 A una solución de 1,1-dimetiletil-4-[[6-clavo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil]piperazina-1-carboxilato (270 mg, 0,697^ommol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 7-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa C: 1-({4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

A una solución de 7-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo (50 mg, 0,18^ommol) en 5 ml de DCM se le añadieron (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (de la Etapa B, Intermedio 17, 33 mg, 0,18^ommol) y NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,5^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,14-5,17 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,4-3,27 (m, 10H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,34 (s, 3H); EM *m/e* 462 (M+1)⁺.

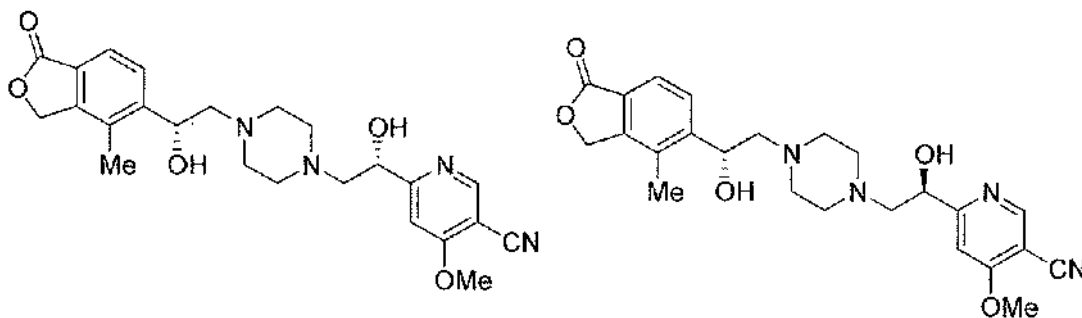
Ejemplo 52



25 6-(1-Hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

A un tubo para microondas se le añadieron 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,114^ommol), 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (37,6 mg, 0,136^ommol, en forma de una base libre) y EtOH (3,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 30 min a 150 °C. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa dirigida a masas para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (sal de TFA). Además, el producto se trató con HCl 1 M en éter dietílico (1 ml) para proporcionar el producto final en forma de una sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,41 (dd, *J* = 5,9 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99-3,42 (m, 8H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); CL/EM (IE, *m/z*) [(M+1)⁺ = 453,11.

Ejemplos 52a y 52b



40 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo y

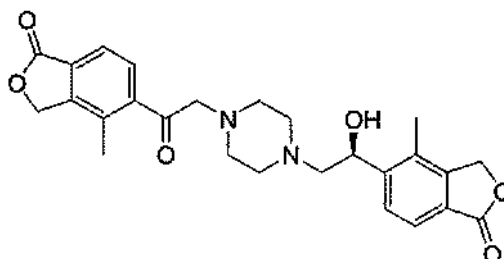
45 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

Se prepararon 6-[(1S)-1-hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo y 6-[(1R)-1-hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo cada uno individualmente de una manera análoga al EJEMPLO 2C a partir de 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona y del isómero ya sea el A o el B de 6-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo.

52A: CL/EM: (IE, m/z) [(M+1)⁺ = 453

52B: CL/EM: (IE, m/z) [(M+1)⁺ = 453

10 Ejemplo 53

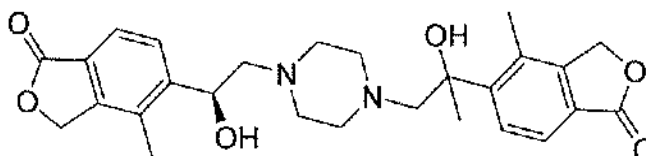


15 5-[(4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]acetil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de cloruro de oxalilo (71 μ l, 0,82 $^{\circ}$ mmol) en DCM (30 ml) se añadió DMSO gota a gota (120 μ l, 1,6 $^{\circ}$ mmol) a -78 $^{\circ}$ C. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, se añadió una solución de DCM de 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis[(1S)-1-hidroxietano-2,1-diil]]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona) (380 mg, 0,82 $^{\circ}$ mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante otros 20 minutos antes de que se añadiera TEA (570 μ l, 4,1 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla de reacción. Después, la reacción se dejó calentar hasta la TA lentamente. El análisis por TLC mostró dos nuevas manchas justo encima del material de partida. El análisis por CL sugirió la formación de la mono-cetona, así como de la di-cetona. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. El producto del título se recogió después de la retirada del disolvente.

25 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (dd, J = 11, 2,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,86 (ancho, 2H), 2,70 (ancho, 4H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); CLEM M+1 (calc. 465,19, encontrado 465,35).

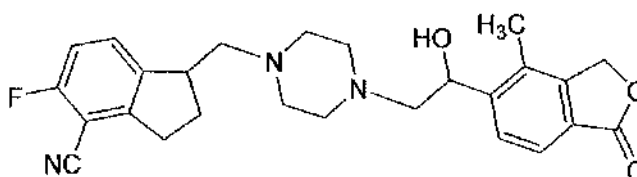
30 Ejemplo 54



35 5-(1-hidroxi-2-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 5-[(4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]acetil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (50 mg, 0,108 $^{\circ}$ mmol) en THF (2 ml) en un matraz de 25 ml se le añadió metil litio (2 mg, 0,1 $^{\circ}$ mmol) a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min; el análisis por CL indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se purificó mediante HPLC dirigida a masas para proporcionar 5-(1-hidroxi-2-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL-EM (IE, m/z): 481 [M+1]⁺.

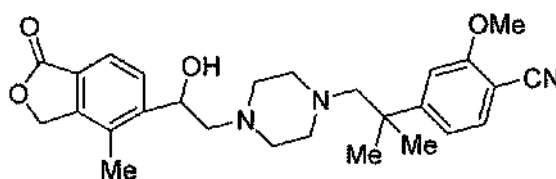
45 Ejemplo 55



5-fluoro-1-[(4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

Se añadieron 5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (60 mg, 0,23^ommol), 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (88 mg, 0,46^ommol) a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se le añadió EtOH (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. Después, se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C durante 1 hora; la CL indicó la formación de algo de producto deseado. El tubo se colocó de nuevo en un reactor de microondas y se calentó de nuevo a 150 °C durante 30 min; la CL indicó la formación de más producto. La solución se concentró a sequedad, se redisolvió en DCM (20 ml) y después se absorbió en gel de sílice. Después, se cargó en una columna de sílice para la separación con el sistema disolvente (MeOH al 10 % en DCM), para proporcionar 5-fluoro-1-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo. CL-EM (IE, *m/z*): 450 [M+1]⁺.

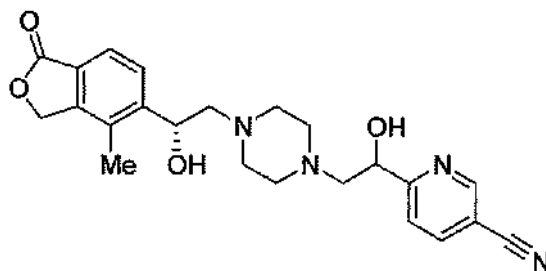
Ejemplo 56



15 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la preparación del EJEMPLO 38. CL/EM (M+1)⁺ = 464,56.

Ejemplo 57a y 57b

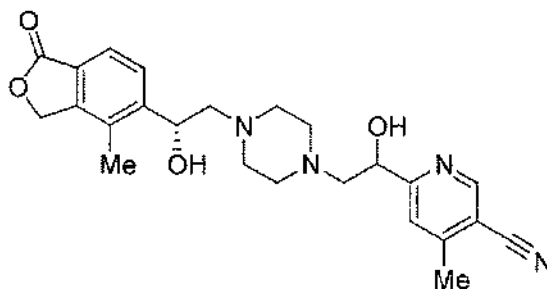


25 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)piridina-3-carbonitrilo

30 A un tubo para microondas se le añadieron isómero B de 6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (330 mg, 2,26^ommol), 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (686 mg, 2,48^ommol, en forma de una base libre) y EtOH (7,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 60 min a 140 °C. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante MPLC en gel de sílice (CH₂CH₂ 0 → 10 %: MeOH) para proporcionar 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)piridina-3-carbonitrilo en forma de un único isómero. Además, el producto se trató con HCl 1 M en éter dietílico para proporcionar el producto final en forma de una sal de HCl. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 5,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 5,20 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 2,64 (dd, *J* = 4,1, 1H), 2,55-2,41 (m, 8H), 2,33 (dd, *J* = 3,7 Hz, 1H) 2,24 (s, 3H); CL/EM: (IE *m/z*) [(M+1)]⁺ = 423,04 (57A).

40 El isómero correspondiente a la inversión del estereocentro del hidroxilo bencílico también se preparó de manera similar a partir del isómero A de 6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (57B): CL/EM: [(M+1)]⁺ = 423.

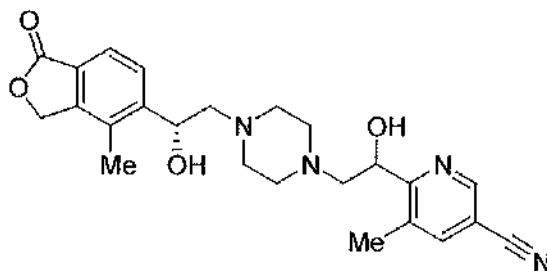
Ejemplos 58a y 58b

5 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metilpiridina-3-carbonitrilo

A un tubo para microondas se le añadieron 4-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (40 mg, 0,25°mmol), 5-[(1R)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (69 mg, 0,25°mmol, en forma de una base libre) y EtOH (3,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 60 min a 140 °C. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante SFC preparativa quiral (MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂ en columna OJ) para proporcionar 6-(1-hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metilpiridina-3-carbonitrilo en forma de isómeros individuales. Además, los productos se trataron con HCl 1 M en éter dietílico para proporcionar los productos finales en forma de sales de HCl.

15 Isómero A (58A): CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,07 (Pico 1 de la HPLC quiral).
Isómero B (58B): CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,07 (Pico 2 de la HPLC quiral).

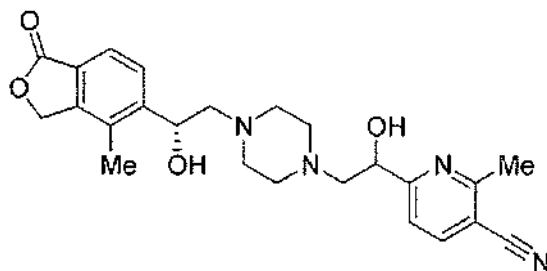
Ejemplo 59

20 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metilpiridina-3-carbonitrilo

25 Se preparó 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metilpiridina-3-carbonitrilo se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 58 a partir de 5-[(1R)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

30 Isómero A: CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,06.
Isómero B: CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,06.

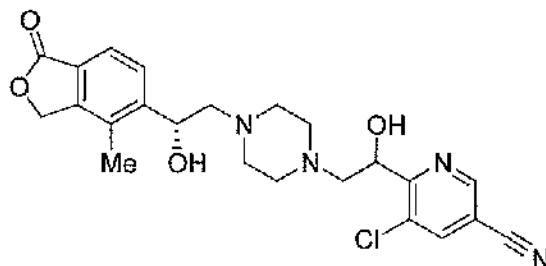
Ejemplos 60a y 60b

35 6-[1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-2-metil-piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 6-[1-Hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]-2-metil-piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 58 a partir de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

- 5 Isómero A (60A): CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,08 (Pico 1 de la HPLC quiral).
 Isómero B (60B): CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 437,07 (Pico 2 de la HPLC quiral).

Ejemplo 61



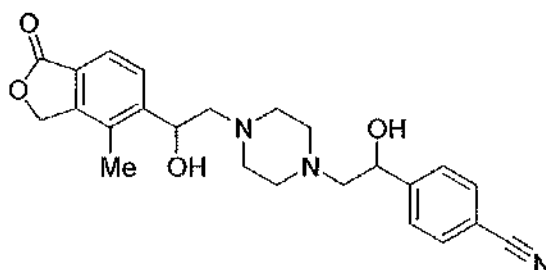
10

5-Cloro-6-[1-hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]piridina-3-carbonitrilo

- 15 Se preparó 5-cloro-6-[1-hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 58 a partir de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-cloro-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

- 20 Isómero A: CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 457,17.
 Isómero B: CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 457,15.

Ejemplo 62



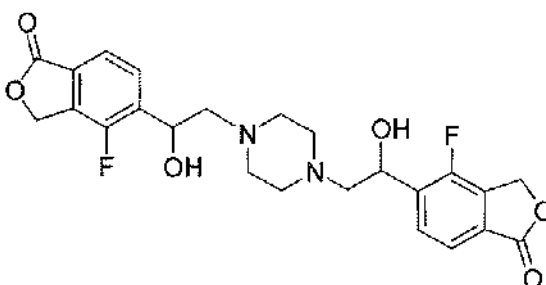
25

4-[1-Hidroxi-2-[4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]benzonitrilo

Se preparó 4-[1-hidroxi-2-[4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 a partir de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 4-(oxiran-2-il)benzonitrilo.

- 30 CL/EM: (IE, *m/z*) [(M+1)]⁺ = 422,07.

Ejemplo 63



35

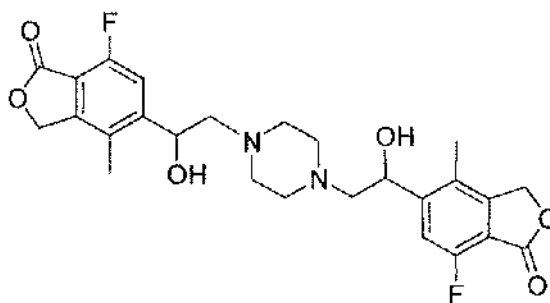
5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxi-2,1-diil)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Se preparó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxi-2,1-diil)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) de una manera

similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 2 a partir de 4-fluoro-5-oxiranil-3*H*-isobenzofuran-1-ona y piperazina. Los isómeros del producto se obtuvieron a través de resolución por SFC (Columna: Chiralcel OJ-H 100 × 4,6°mm de DI, 5 µm; Fase móvil: iso-propanol al 40 % (DEA al 0,05 %) en CO₂; Caudal: 4,5 ml/min; Longitud de onda: 220 nm).

- 5 Isómero A: RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,42-5,46 (m, 6H), 3,03-3,35 (m, 12H).
 Isómero B: RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-7,89 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,45-5,48 (m, 6H), 3,13-3,33 (m, 12H).
 10 Isómero C: RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-7,89 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,43-5,48 (m, 6H), 3,05-3,26 (m, 12H).

Ejemplo 64



15

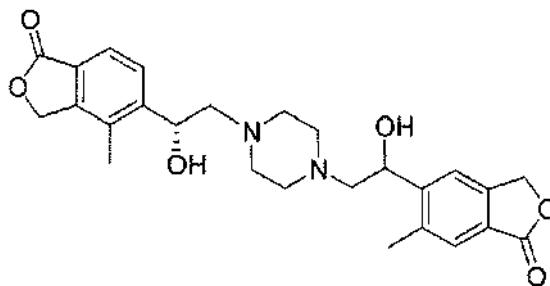
5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(7-fluoro-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

- Se preparó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(7-fluoro-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 2 a partir de 7-fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y piperazina. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,34-5,44 (m, 6H), 3,51-3,58 (m, 8H), 3,17-3,19 (m, 4H), 2,31 (s, 6H).

20

Ejemplos 65a y 65b

25



5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

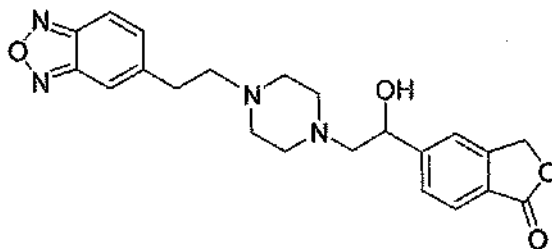
- Se preparó 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis del EJEMPLO 58 a partir de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y el isómero B de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (65B).

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,64-7,76 (m, 4H), 5,36-5,43 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 16H) 10H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); CL/EM: [(M+1)]⁺ = 467; t_R = 1,99 min.

También se preparó el producto obtenido a partir del isómero A de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (65A): CL/EM: [(M+1)]⁺ = 467.

40

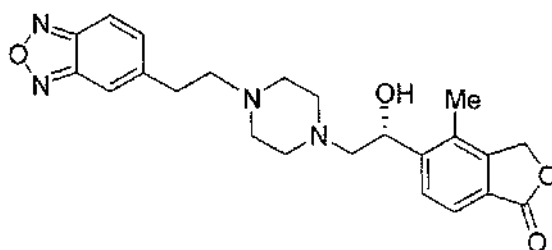
Ejemplo 66

5 5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxi)etil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se preparó 5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxi)etil-2-benzofuran-1(3H)-ona de una manera similar en cuanto a la síntesis descrita en el EJEMPLO 12 a partir de 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol y 5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: [(M+1)⁺ = 409.

10

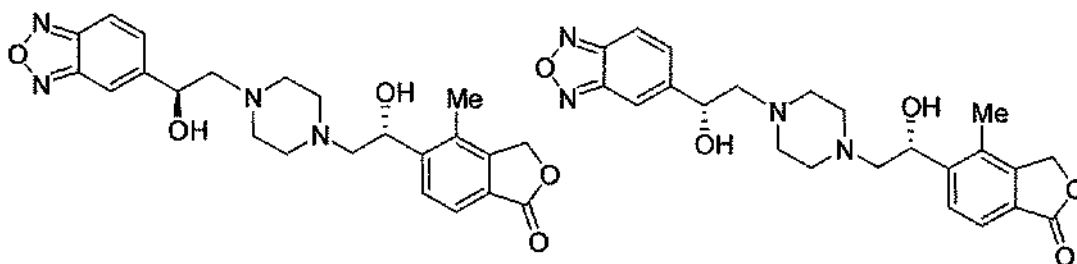
Ejemplo 67

15 5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxi)etil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se preparó 5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxi)etil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona de una manera similar en cuanto a la síntesis descrita en el EJEMPLO 12 a partir de 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol y 4-metil-5-[(2R)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3H)-ona. CL/EM: [(M+1)⁺ = 423.

20

Ejemplo 68a y 68b

25 5-[(1R)-2-(4-[(2S)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxi)etil]piperazin-1-il)-1-hidroxi)etil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y

5-[(1R)-2-(4-[(2R)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxi)etil]piperazin-1-il)-1-hidroxi)etil-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona

30

Los compuestos del título se prepararon como se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 57-58 a partir de 5-[(1R)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol. Los dos diastereómeros resultantes se resolvieron mediante SFC preparativa en columna Chiralcel OJ de 30 × 200 mm eluyendo con 70 ml/min de metanol al 30 % (DEA al 0,2 %)/CO₂ a 35 °C con una presión de 10 MPa.

35

Los Isómeros A y B tuvieron tiempos de retención de 7,07 y 8,24 respectivamente.

Isómero A – sal de TFA: RMN-¹H (500 MHz, CDOD₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 9,75 Hz, 3,7 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,24 (dd, J = 9,5 Hz, 3,05 Hz, 1H) 3,68 (a, 4H), 3,63 (a, 4H), 3,27-3,41 (m, 4H), 2,4 (s, 3H). CL-EM: M+1 = 439.

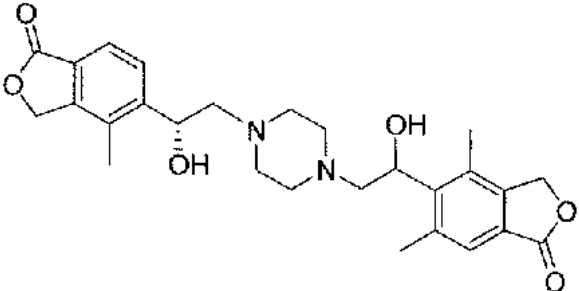
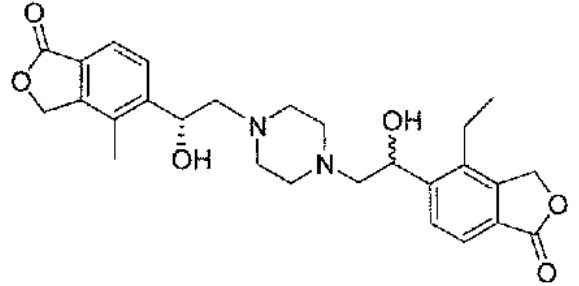
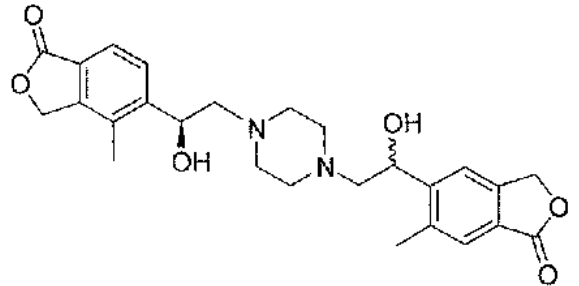
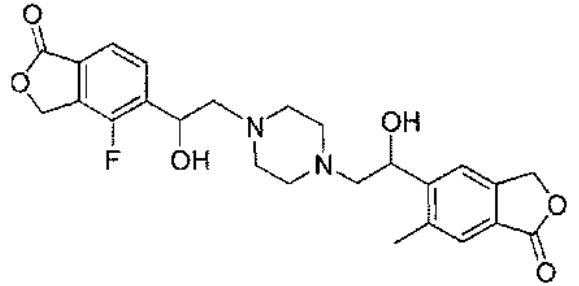
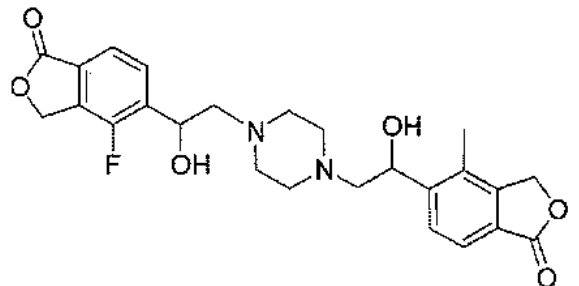
40

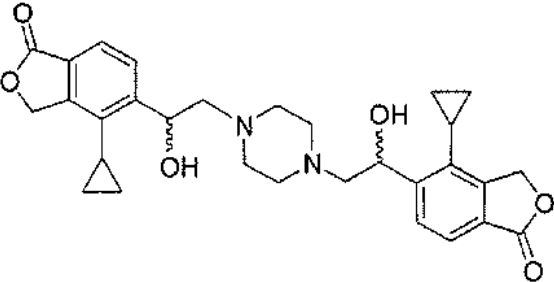
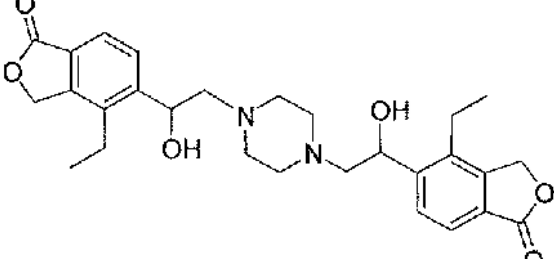
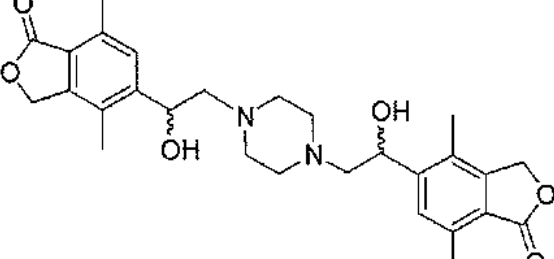
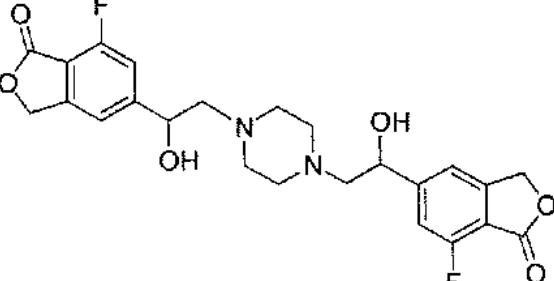
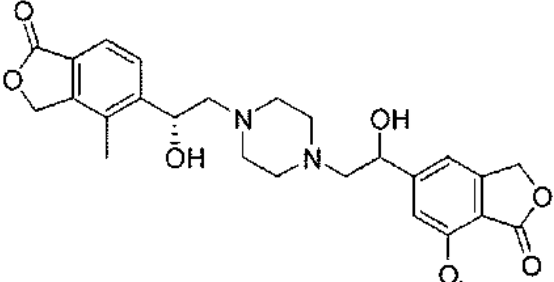
Isómero B: RMN-¹H (500 MHz, DMSO): δ ppm 7,96 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (c, 2H), 7,60 (dd, J = 7,75 Hz, 0,75 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4 Hz, 2H), 5,1-5,3 (m, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 2,31-2,55 (m,

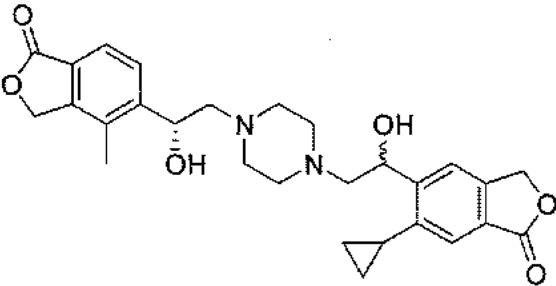
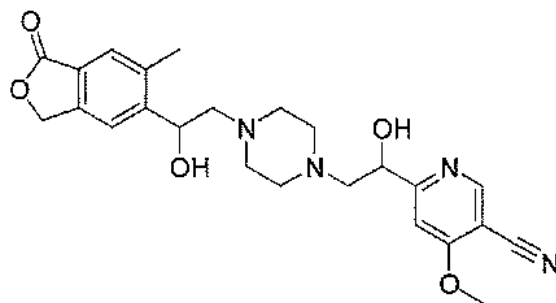
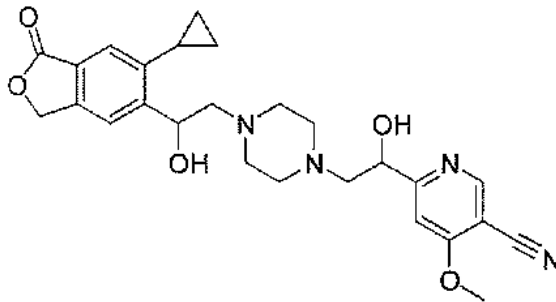
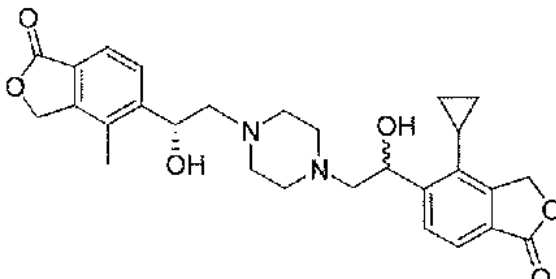
12H), 2,22 (s, 3H). CL-EM: M+1 = 439.

5 La siguiente tabla contiene ejemplos adicionales que se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en los ejemplos anteriores utilizando intermedios que son o bien conocidos o son aquellos para los que se han descrito las síntesis anteriormente. La estereoquímica es como se muestra donde se indique. En algunos casos, los productos se prepararon en forma de mezclas de isómeros, que en algunos casos se separaron.

TABLA 1

EJEMPLO 69		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 481.
EJEMPLO 70 Isómero A 71 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 481
EJEMPLO 72 Isómero A 73 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 467.
EJEMPLO 74		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 471.
EJEMPLO 75		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 471.

EJEMPLO 76 Isómero A 77 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 519
EJEMPLO 78		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 495
EJEMPLO 79 Isómero A 80 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 495
EJEMPLO 81		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 475
EJEMPLO 82		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 483.

EJEMPLO 83 Isómero A 84 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 493.
EJEMPLO 85		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 453.
EJEMPLO 86		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 479
EJEMPLO 87 Isómero A 88 Isómero B		CL/EM: [(M+1)] ⁺ = 493.

Pueden usarse varios ensayos para medir la inhibición funcional del canal de ROMK por los compuestos de la presente invención. Un ensayo principal que puede utilizarse es un ensayo funcional de salida de ⁸⁶Rb⁺ que mide la capacidad del ROMK de permear ⁸⁶Rb⁺, en ausencia o presencia del compuesto de ensayo. En condiciones de control, las células cargadas con ⁸⁶Rb⁺ e incubadas en un medio sin Rb⁺ muestran una salida del isótopo dependiente del tiempo, cuya cantidad depende del número de canales funcionales. Cuando las células se incuban en presencia de un inhibidor del canal, la salida de ⁸⁶Rb⁺ se evita de una forma dependiente de la concentración y los valores de Cl₅₀ de inhibición por los compuestos pueden determinarse con precisión. Este ensayo se ha establecido con líneas celulares que expresan canales de ROMK ya sean humanos, de rata o de perro, y puede funcionar en un formato de 96 o de 384 pocillos. Es importante destacar que, los ensayos de salida de ⁸⁶Rb⁺ humanos, de rata y de perro pueden realizarse en presencia de hasta el 100 % de suero permitiendo, por tanto, una estimación precisa del efecto de la unión de proteínas sobre la actividad inhibitoria de los compuestos de interés. Otro ensayo funcional del ROMK hace uso de la capacidad del tallo de penetrar a través de canales de ROMK abiertos y aumentar la fluorescencia de un colorante cargado previamente en las células. En condiciones de control, las células cargadas con colorante y expuestas al medio que contiene talio muestran un aumento de la fluorescencia dependiente del tiempo, cuya cantidad depende del número de canales funcionales. Cuando las células se incuban en presencia de un inhibidor de canal, el aumento de la fluorescencia se atenúa de una forma dependiente de la concentración, y los valores de Cl₅₀ de inhibición por los compuestos pueden determinarse con precisión. Este ensayo se ha establecido con líneas celulares que expresan canales de ROMK ya sea humanos o de rata, y funciona en el formato de 384 pocillos. Otro ensayo para la evaluación de los compuestos de la presente invención y para la evaluación del mecanismo de acción de los compuestos de Fórmula I se basa en la medición de la corriente

eléctrica que se genera cuando el potasio penetra a través del canal. Para estos experimentos electrofisiológicos, se utilizan tres plataformas diferentes, IonWorks, QPatch o pinzamiento zonal manual, dependiendo del protocolo experimental que se considere. IonWorks funciona en un formato de 384 pocillos y permite la determinación precisa de los valores de CI_{50} para los inhibidores. Todos los ejemplos de compuestos de la presente invención (enumerados anteriormente) tenían potencias de al menos $1 \mu M$ o menos en uno o más de los tres ensayos descritos en el presente documento.

Ensayo de salida de $^{86}Rb^+$

10 Condiciones de cultivo celular- Las células CHO-DHFR que expresan establemente hROMK1 ($K_{ir1.1}$) se cultivan a $37^\circ C$ en una incubadora humidificada con CO_2 al 10 % en medio de Dulbecco modificado de Iscove (Gibco 12440) complementado con HT Supplement, penicilina/estreptomina/glutamina, G418 ($500 \mu g/ml$) y FBS al 10 %. Las células se siembran en microplacas blancas opacas Packard CulturPlate estériles y tratadas para el cultivo tisular en una concentración de $5,0E5$ - $7,0E5$ células/ml - PerkinElmer 6005680 (de 96 pocillos); Corning 3707 (de 384 pocillos);
15 en medio completo que contiene Rubidio-86 $1,5 \mu Ci/ml$. Las células se incuban en una incubadora con CO_2 al $37^\circ C$ -10 % durante la noche. El día del experimento, se retira el medio y las células se lavan con tampón de ensayo bajo en K. La salida de $^{86}Rb^+$ se inicia después de la adición del tampón de ensayo \pm compuesto de ensayo seguido de incubación durante 35 min a temperatura ambiente. El componente sensible al ROMK del flujo de salida se define en presencia de $BaCl_2$ $10^{\circ}mM$. El tampón de ensayo se retira y se transfiere a una placa y las células se solubilizan en presencia de SDS. Se determina la radioactividad asociada al ensayo y a la placa de células.

Etapas del Protocolo

25 1. Retirar el medio celular y lavar las células con tampón de ensayo bajo en K ($NaCl$ $126,9^{\circ}mM$, KCl $4,6^{\circ}mM$, $CaCl_2$ $2^{\circ}mM$, $MgCl_2$ $1^{\circ}mM$, $Hepes/NaOH$ $10^{\circ}mM$; pH 7,4)

- $200 \mu l$ para la placa de 96 pocillos; $70 \mu l$ para la placa de 384 pocillos

30 2. Añadir tampón de ensayo ($NaCl$ $121,5^{\circ}mM$, KCl $10^{\circ}mM$, $CaCl_2$ $2^{\circ}mM$, $MgCl_2$ $1^{\circ}mM$, $Hepes/NaOH$ $10^{\circ}mM$; pH 7,4) \pm compuesto de ensayo a las células

- $100 \mu l$ para la placa de 96 pocillos; $50 \mu l$ para la placa de 384 pocillos

35 3. Incubar a temperatura ambiente (22 - $24^\circ C$) durante 35 min

4. Retirar el tampón de ensayo, añadirlo a una placa de 96 o 384 pocillos que contiene Microscint-20

- Placa de 96 pocillos: $100 \mu l$ de tampón, $170 \mu l$ de MicroScint 20 (para TopCount)
- Placa de 384 pocillos: $20 \mu l$ de tampón, $50 \mu l$ de Optiphase (para Microlux)

40 5. Retirar completamente el tampón de ensayo restante de la placa de células

6. Solubilizar las células con SDS al 1 %; después añadir MicroScint o Optiphase

- Placa de 96 pocillos: $30 \mu l$ de SDS, $170 \mu l$ de MicroScint 20 (para TopCount)
- Placa de 384 pocillos: $20 \mu l$ de SDS, $50 \mu l$ de Optiphase (para Microlux)

45

7. Cerrar herméticamente las placas tanto de células como de sobrenadante y contar

50 Cálculo de Datos- La radiactividad asociada a la placa de ensayo se normaliza a la radiactividad total (placas de ensayo + células) para proporcionar el % de salida, en cada condición. El % de salida en presencia de $BaCl_2$ $10^{\circ}mM$ se resta de cada punto experimental para proporcionar el componente de salida de $^{86}Rb^+$ sensible al ROMK. En ausencia de compuesto de ensayo, este número corresponde a 100 % de la salida control. Los valores de CI_{50} representan la concentración de compuesto que inhibe el 50 % de la salida de ROMK. Normalmente, se incluye un compuesto de control para apoyar que el ensayo proporciona resultados coherentes en comparación con las mediciones anteriores, aunque el control no se necesita para obtener los resultados para los compuestos de ensayo.
55 El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferentemente con una potencia de CI_{50} de menos de $1 \mu M$ en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI_{50} en este ensayo de menos de $1 \mu M$. Los ejemplos representativos de los datos recogidos para los compuestos de la presente invención usando el Ensayo de Salida de $^{86}Rb^+$ se muestran en la Tabla 2 a continuación.

60

TABLA 2

N.º de Ejemplo	CI_{50} del Ensayo de Salida de $^{86}Rb^+$ (μM)
2A	0,068
2B	0,171
2C	0,107

5	0,088
12	0,046
20	0,036
22 (isómero 2)	0,042
24	0,130
52	0,370
55	0,047

Ensayo de Flujo de Talio

5 Condiciones de cultivo celular- Las células HEK293 que expresan establemente hROMK (hKir1.1) se cultivan a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 10 % en medio de crecimiento completo: Medio Eagle Modificado de Dulbecco complementado con aminoácidos no esenciales, penicilina/estreptomicina/glutamina, G418 y FBS. A una confluencia de >80 %, aspirar los medios del matraz y aclarar con 10 ml de PBS sin calcio/magnesio. Añadir 5 ml de tripsina 1X (preparado en PBS sin Ca/Mg) al matraz T-225 y devolver el matraz a la incubadora a 37 °C/CO₂ durante 2-3 minutos. Para sacar la célula, golpear suavemente el lado del matraz con la mano. Triturar las células 10 completamente y después transferir las células a 25 ml de medio completo. Centrifugar a 1500 rpm durante 6 min, seguido de resuspensión en medio de crecimiento completo y determinar la concentración de células. Para una resiembra normal, las células 4E6/matraz T-225 alcanzará una confluencia de >80 % en 4 días. En condiciones ideales de crecimiento y con prácticas de cultivo de tejidos apropiados, esta línea celular es estable durante 40-45 pases.

15

Componentes del Kit Fluxor (Invitrogen F10017)

- Reactivo FluxOR™ (Componente A)
- Tampón de Ensayo Fluxor™ (componente B) - Concentrado 10X
- 20 • Concentrado PowerLoad™ (Componente C) - Concentrado 100X
- Probenecid (componente D) – La muestra liofilizada se mantiene a -20 °C. Hidrosoluble, 100X después de la solubilización en 1 ml de agua. Almacenar a 4 °C.
- Tampón FluxOR™ sin Cloruros (Componente E) – Concentrado 5X
- Concentrado de Sulfato de potasio (K₂SO₄) (Componente F) - 125°mM en agua. Almacenar a 4 °C.
- 25 • Concentrado de Sulfato de talio (Tl₂SO₄) (Componente G) - 50°mM en agua. Almacenar a 4 °C.
- DMSO (dimetilsulfóxido, Componente H) - 1 ml (100 %)

Preparación del reactivo-

30 Soluciones de Trabajo FluxOR

- Reactivo FluxOR™ 1000X: Reconstituir un vial del componente A en 100 µl de DMSO; Mezclar bien; Almacenar alícuotas de 10 µl a -20 °C.
- Tampón de Ensayo FluxOR™ 1X: Diluir el Componente B 10 veces con agua; Ajustar el pH a 7,4 con Hepes/NaOH; Filtrar y almacenar a 4 °C.
- 35 • Probenecid/Tampón de Ensayo: 100 ml de Tampón de Ensayo FluxOR™ 1X; 1 ml del Componente D reconstituido; Almacenar a 4 °C.
- Tampón de carga (por microplaca): 10 µl de Reactivo FluxOR™ 1000X; 100 µl de componente C; 10 ml de Probenecid/Tampón de Ensayo.
- 40 • Tampón Compuesto (por microplaca): 20 ml de Probenecid/Tampón de Ensayo; Ouabaina 0,3°mM (la ouabaina 10°mM en agua puede almacenarse en frascos de color topacio/papel de aluminio a temperatura ambiente); Compuesto de Ensayo
- Tampón FluxOR™ sin Cloruros 1X: Preparar la solución de trabajo 1X en agua. Puede almacenarse a temperatura ambiente
- 45 • Tampón Estimulante (preparado a concentración final 5X en Tampón FluxOR™ sin Cloruros 1X): Sulfato de Talio 7,5°mM y Sulfato de Potasio 0,75°mM (para proporcionar una concentración final de ensayo de Talio 3°mM/Potasio 0,3 mM. Almacenar a 4 °C cuando no esté en uso. Si se mantiene estéril, esta solución dura meses.

50 Protocolo de ensayo-El ensayo funcional de flujo de talio del canal de ROMK se realiza en 384 pocillos, utilizando el instrumento FLIPR-Tetra. Se siembran células HEK-hKir1.1 en microplacas de Poli-D-Lisina y se mantienen en incubadora a 37 °C-CO₂ al 10 % durante la noche. El día del experimento, el medio de crecimiento se reemplaza por el tampón de carga de reactivo FluxOR™ y se incuba, protegido de la luz, a temperatura ambiente (23-25 °C) durante 90 min. El tampón de carga se reemplaza por tampón de ensayo ± compuesto de ensayo seguido de 55 incubación de 30 min a temperatura ambiente, cuando se añade el estimulante de Talio/Potasio a la microplaca.

Etapas del Protocolo

1. Sembrar células HEK-hKir1.1 (50 µl a 20000 células/pocillo) en microplacas recubiertas de PDL de 384 pocillos
2. Permitir que las células se adhieran durante la noche en incubadora humidificada a 37 °C/CO₂ al 10 %
3. Retirar completamente los medios de cultivo celular de la microplaca y reemplazar por 25 µl de buffer de carga
4. Incubar la microplaca a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 90 minutos
5. Retirar el tampón de carga y reemplazar por 25 µl de Tampón de Ensayo 1x ± compuesto de ensayo
6. Incubar la microplaca a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 30 min
7. En FLIPR-Tetra-384: Añadir solución estimulante (Talio/potasio) a la microplaca y supervisar la fluorescencia. Excitación = 400 nm, Emisión = 460 y 580 nm. Recopilar datos durante ~ 10 min.

Cálculo de los Datos-La intensidad de la fluorescencia de los pocillos que contienen 3 µM de un inhibidor del ROMK control convencional de la presente invención se utiliza para definir el componente de flujo de talio sensible al ROMK. La fluorescencia en presencia de compuestos de ensayo se normaliza a valores de control para proporcionar el % de cambio de fluorescencia. Los valores de CI₅₀ representan la concentración de compuesto que inhibe el 50 % de la señal de flujo de talio del ROMK.

Patrón del Ensayo- Normalmente, se incluye un compuesto de control para apoyar que el ensayo proporciona resultados coherentes en comparación con las mediciones anteriores, aunque el control no se necesita para obtener los resultados para los compuestos de ensayo. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferentemente con una potencia de CI₅₀ de menos de 1 µM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI₅₀ en este ensayo de menos de 1 µM.

Los ejemplos representativos de los datos recogidos para los compuestos de la presente invención usando el Ensayo de Flujo de Talio se muestran en la Tabla 3 a continuación.

TABLA 3

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de Ensayo de Flujo de Talio (µM)
2A	0,006
2B	0,029
2C	0,011
5	0,013
12	0,006
20	0,007
22 (isómero 2)	0,018
24	0,026
52	0,086
55	0,015

30 **Ensayo de Electrofisiología**

Se examinó el bloqueo de corrientes de Kir1.1 (ROMK1) mediante fijación de voltaje de células enteras (Hamill *et al. Pfluegers Archives* 391: 85-100 (1981)) usando la plataforma de electrofisiología automatizada IonWorks Quattro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se mantuvieron células de ovario de hámster chino que expresan establemente canales Kir1.1, en matraces T-75 en medios de cultivo celular en una incubadora a 37 °C con CO₂ al 10 % humidificada. Antes de un experimento, la expresión de Kir1.1 se indujo mediante incubación durante la noche con butirato de sodio 1 mM. El día del experimento, las células se disociaron con 2,5 ml de Versene (Invitrogen 15040-066) durante aproximadamente 6 min a 37 °C y se suspendieron en 10 ml de solución de baño que contiene (en mM): NaCl 150, KCl 10, CaCl₂ 2,7, MgCl₂ 0,5, HEPES 5, pH 7,4. Después de la centrifugación, el sedimento de células se resuspendió en aproximadamente 4,0 ml de solución de baño y se colocó en el instrumento IonWorks. La solución intracelular consistía en (en mM): gluconato de K 80, KCl 40, KF 20, MgCl₂ 3,2, EGTA 3, Hepes 5, pH 7,4. El acceso eléctrico al citoplasma se consiguió mediante perforación en anfotericina B 0,13 mg/ml durante 4 min. Se preparó anfotericina B (Sigma A-4888) en forma de una solución 40 mg/ml en DMSO. Los protocolos de tensión y los registros de corrientes se realizaron usando el sistema de software/hardware IonWorks HT. Las corrientes se muestrearon a 1 kHz. No se utilizó ninguna corrección de potenciales de unión líquida. El pulso de ensayo, que consistía en una etapa de 100 ms a 0 mV desde un potencial de mantenimiento de -70 mV, seguida de un desnivel de voltaje de 100 ms desde -70 mV a 70 mV, se aplicó antes y después de un período de incubación del compuesto de 6 min. Los compuestos de ensayo se prepararon mediante la dilución de soluciones madre de DMSO en la solución de baño a 3 veces la concentración final y se colocaron en el instrumento en placas de polipropileno de 96 pocillos. Las amplitudes de corriente se midieron utilizando el software de IonWorks. Para evaluar la potencia del compuesto, el bloqueo fraccionario durante la etapa de tensión a 0 mV se calculó en Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA) y las curvas de dosis-respuesta se ajustaron con Igor Pro 4.0 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR).

Normalmente, se incluye un compuesto de control para apoyar que el ensayo proporciona resultados coherentes en comparación con las mediciones anteriores, aunque el control no se necesita para obtener los resultados para los compuestos de ensayo. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferentemente con una potencia de CI_{50} de menos de $1 \mu M$ en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI_{50} en este ensayo de menos de $1 \mu M$.

Los ejemplos representativos de los datos recogidos para los compuestos de la presente invención utilizando las titulaciones del ensayo de electrofisiología del ROMK se muestran en la Tabla 4 a continuación.

TABLA 4

N.º de EJEMPLO	CI_{50} del Ensayo de Electrofisiología del ROMK (μM)
2A	0,009
2B	0,012
2C	0,010
5	0,007
12	0,013
20	0,014
22 (isómero 2)	0,015
52	0,036
55	0,023

Ensayo de Diuresis en Ratas

15 Protocolos experimentales para la evaluación de la eficacia diurética de los compuestos de la presente invención en ratas Sprague-Dawley (SD) ratas:

1. Se aclimatan ratas SD adultas machos a un único alojamiento en jaulas metabólicas durante al menos tres (3) días antes de su uso en la exploración de la diuresis. Las ratas tienen acceso libre a comida y agua.

2. Para la mayoría de los estudios el procedimiento será la retirada de las tolvas de alimentos y las botellas de agua de las jaulas metabólicas 1-2 h antes del inicio de la exploración de la diuresis. Las ratas se tratarán con el compuesto (ver a continuación) y 30 minutos más tarde se tratarán con agua o solución salina por vía oral a 18 ml/kg para inducir la micción y se colocarán en la jaula metabólica donde se recoge la orina durante las siguientes 4 horas.

Para determinados estudios puede ser necesario un ayuno nocturno si se necesitan cargas de solución salina/agua mayores que aquellas descritas anteriormente. Para estos estudios se proporcionará una dosis de solución salina o agua de hasta 27 ml/kg .

3. Tras el período de ayuno (por lo general 1-2 horas pero a veces durante toda la noche), los animales se retiran de las jaulas metabólicas y se alojan temporalmente en jaulas de plástico de tipo caja de zapatos para la dosificación. El compuesto o el vehículo se dosifican en PEG200 al 70 % o Imwitor:Tween (dependiendo de las propiedades físicas del compuesto) a 1 ml/kg por vía oral.

4. El período de tiempo 30 min entre la dosificación del compuesto y la carga de agua/solución salina puede modificarse dependiendo de la biodisponibilidad del compuesto que se ensaya.

5. La orina se recoge de cada animal durante un máximo de 4 horas a temperatura ambiente.

6. El volumen de orina recogido de cada animal se mide y se registra. La orina se centrifuga, se divide en alícuotas y se congela ($-20 \text{ }^\circ\text{C}$) hasta que se analice.

7. Puede obtenerse sangre ($150\text{-}200 \mu\text{l}$) de animales tratados mediante la extracción de una muestra de la vena yugular para determinar los niveles de exposición del plasma al compuesto.

Nota: Las ratas pueden volver a ensayarse con compuestos adicionales después de 1 semana de recuperación mientras se alojan en jaulas metabólicas. Datos = Media/etm. Los datos se analizan mediante ANOVA de una vía y comparación de Dunnett de los tratamientos con el vehículo. El diurético conocido, hidroclorotiazida, dosificado por vía oral a 10 o 25 mg/kg , pueden utilizarse como un control positivo en este modelo.

Los Ejemplos N.º 2A, 2C, 31 (mezcla de 4 isómeros), 34, 52A, 52B, 57A y 65A se ensayaron utilizando el modelo de diuresis de rata SD. Los resultados mostraron un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 niveles de cambio, es decir, aumento, en el volumen de orina con respecto al grupo control de vehículo basado en una dosis por vía oral ya sea de 1 mg/kg o de 3 mg/kg .

Ensayo de Rata Espontáneamente Hipertensa (SHR)

La rata espontáneamente hipertensa (SHR) muestra una hipertensión dependiente de la edad que no necesita la

administración de agentes exógenos para elevar la presión arterial ni necesita el uso de una dieta rica en sal para elevar la presión arterial. Por tanto, se asemeja a la hipertensión esencial humana y proporciona una oportunidad para evaluar la dependencia de la dosis de los nuevos agentes para su capacidad de reducir la presión arterial.

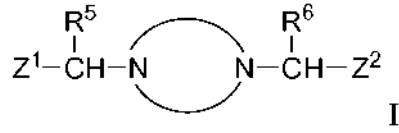
- 5 Protocolos experimentales para evaluar la eficacia de la disminución de la presión arterial de los compuestos de la presente invención en ratas espontáneamente hipertensas (SHR):

10 A las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, machos, 6 meses, Charles River) se les implantó el dispositivo de telemetría DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) con anestesia con isoflurano o ketamina/metomidina. El catéter de la unidad de telemetría se insertó en la aorta descendente a través de la
15 arteria femoral y el dispositivo de telemetría se implantó por vía subcutánea en la zona del flanco izquierdo. A los animales se les permitió recuperarse de la cirugía durante 14 días antes del inicio de los estudios. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y las señales de actividad de ratas conscientes con libertad de movimientos se registraron continuamente durante 30 segundos cada 10 minutos. Se incluyó HCTZ (25 mg/kg/día, por vía oral) como un diurético de referencia a una dosis que proporciona aproximadamente la eficacia máxima en SHR. La
20 eficacia de la disminución de la presión arterial de los compuestos de la presente invención en comparación con el vehículo control se evaluó después de una única sonda oral cada día con una duración típica de tres a catorce días. Los datos se recogieron como promedios por hora y los cambios en la presión arterial se calcularon restando los datos de referencia del vehículo control cada hora. Los Ejemplos de número 2A, 52A, 52B, 57A, 58A, 58B, 60A, 65A y 65B se evaluaron por vía oral, en dosis diarias ya sea de 3 mg/kg o de 10 mg/kg y dieron como resultado reducciones típicas en la presión arterial sistólica media diaria (24 h) que iban desde 8°mmHg hasta 32°mmHg el último día de los estudios.

25 Mientras que la invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, serán evidentes numerosas realizaciones alternativas para aquellos expertos en la materia a partir de los contenidos descritos en el presente documento. Se pretende que la enumeración o la representación de un compuesto específico en las reivindicaciones (es decir, una especie) sin una indicación de la estereoconfiguración específica, o con una indicación de menos de todos los centros quirales, abarque el racemato, las mezclas racémicas, cada enantiómero individual, una mezcla diastereoisomérica y cada diastereómero individual del compuesto en el que
30 dichas formas son posibles debido a la presencia de uno o más centros asimétricos.

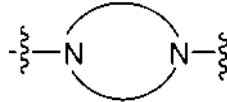
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural I:



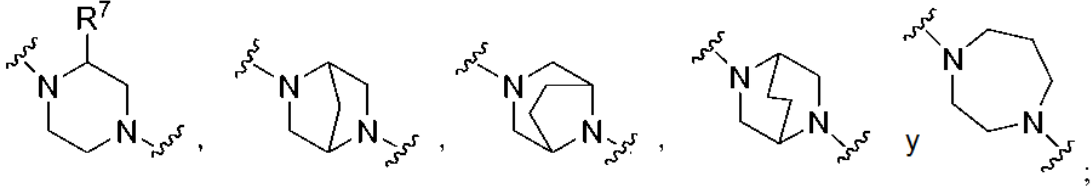
5

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:



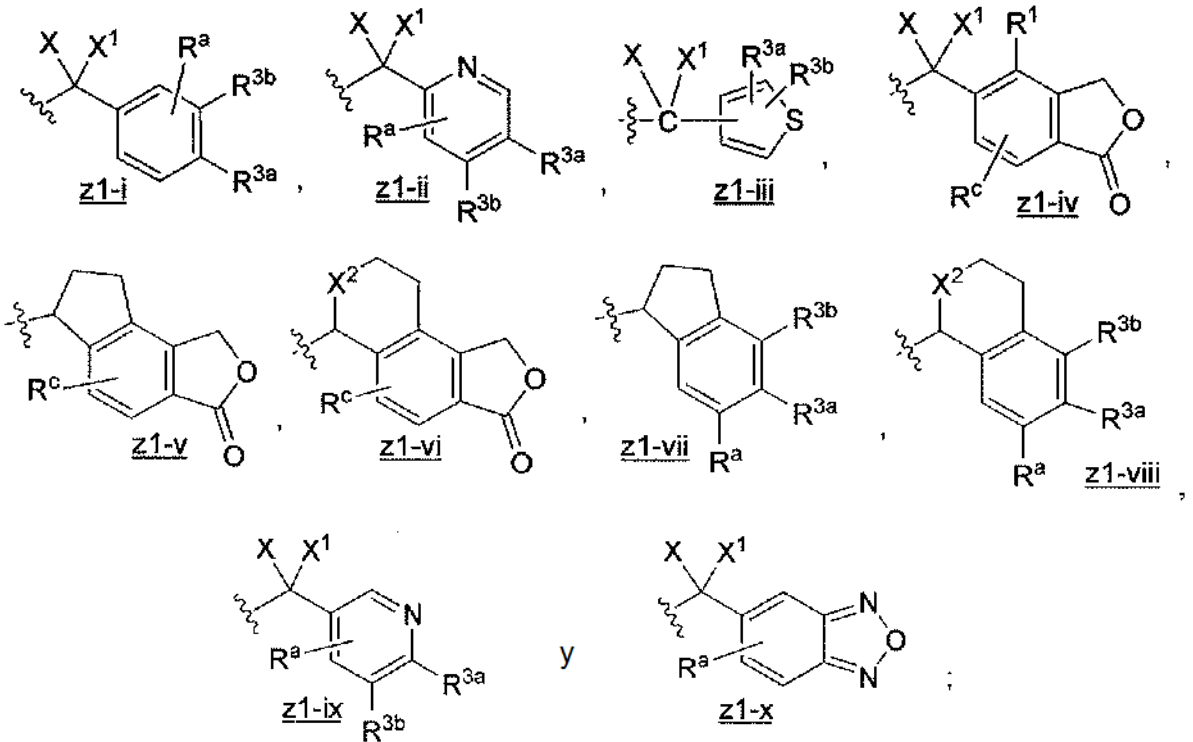
10

representa un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



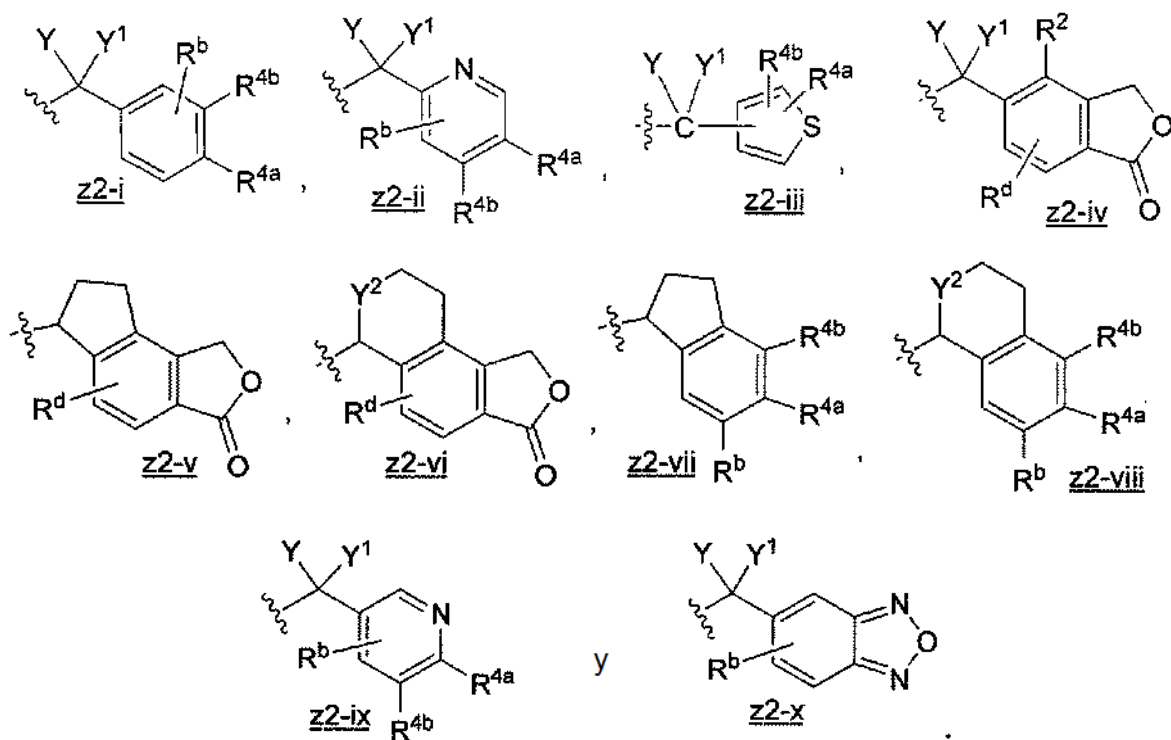
15

Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



20

Z² se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃;

X¹ y Y¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃;

10 X² y Y² son cada uno -O-;

siempre que cuando X sea oxo entonces X¹ esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y¹ esté ausente; y además siempre que cuando ni X² ni Y² estén presentes, entonces al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo;

15 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -halo, -cicloalquilo C₃₋₆, -OR⁸, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -(CH₂)_nOR⁸ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;

uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO₂ y el otro es R^e;

uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO₂ y el otro es R^f;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CH₂OH;

20 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CH₂OH;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;

25 R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;

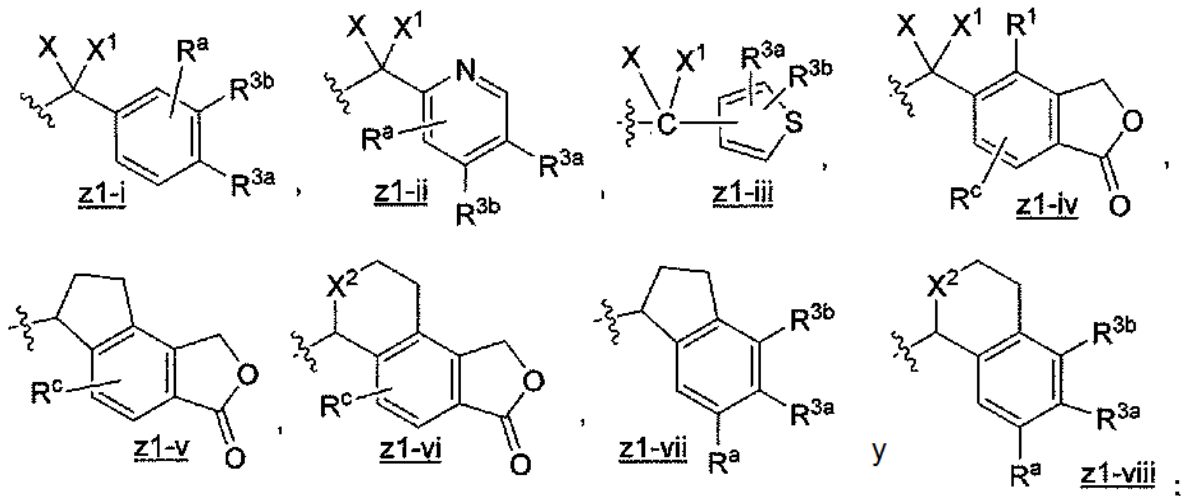
30 R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C₃₋₆, (e) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) -OR⁸, (g) -CO₂-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -(CH₂)_nOR⁸, (i) -SR⁸, (j) -SOR⁸, (k) -SO₂R⁸, (l) -NHCOR⁸ y (m) -NHSO₂R⁸;

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y

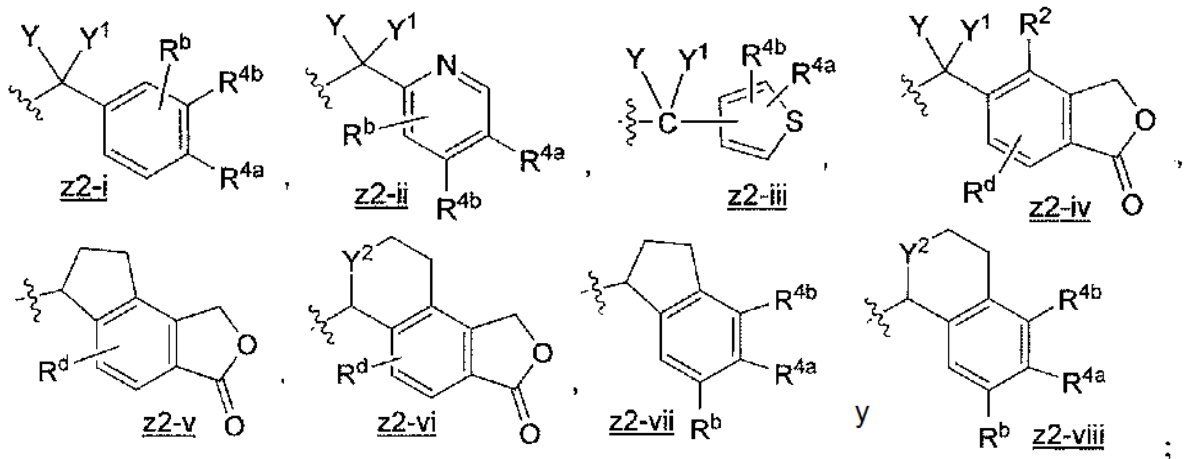
35 R⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C₃₋₆ y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que al menos uno de X, Y, X² e Y² está presente y cuando ni X² ni Y² están presentes, entonces al menos uno de X e Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

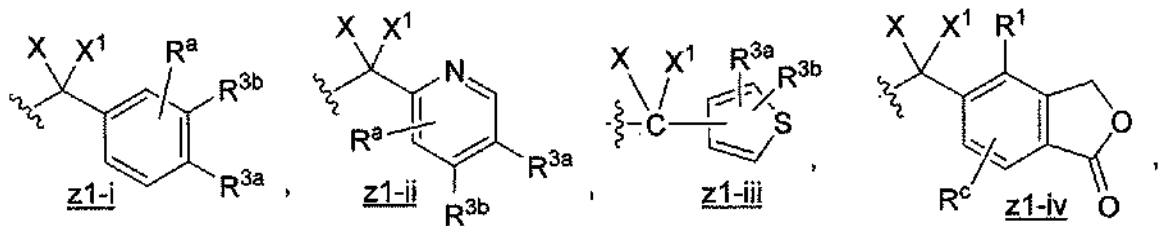
X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C_{1-3} , -F, oxo, NH_2 y - CH_3 ;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C_{1-3} , -F, oxo, NH_2 y - CH_3 ;
 X^1 y Y^1 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y - CH_3 ; y
 X^2 y Y^2 son cada uno -O-;

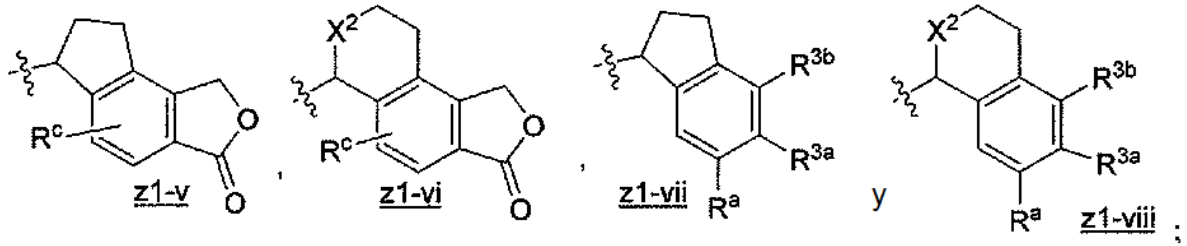
15

siempre que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 esté ausente; y además siempre que al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C_{1-3} , -F y oxo, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

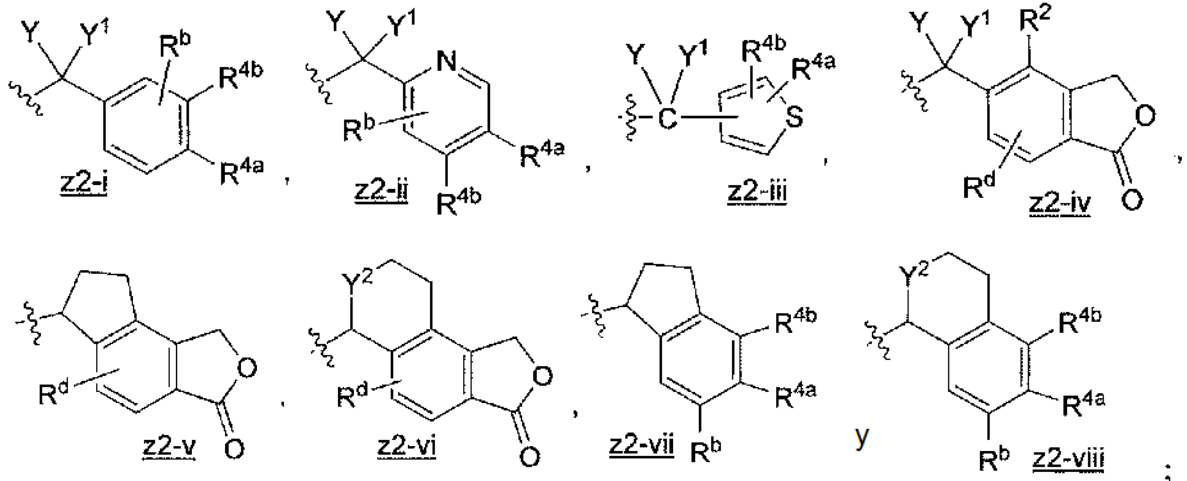
20

4. El compuesto de la reivindicación 2 en el que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 y
Z² se selecciona entre el grupo que consiste en:

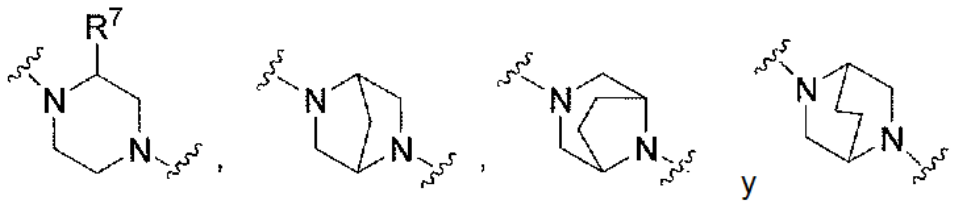


10 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que



15 se selecciona entre el grupo que consiste en

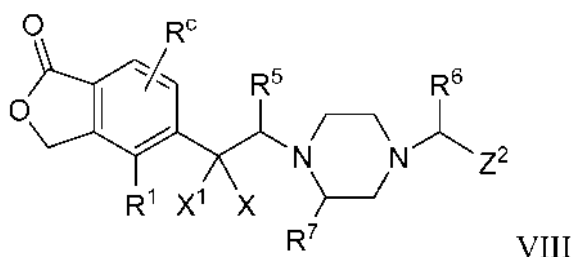


20 o las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que Z¹ es z1-iv o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

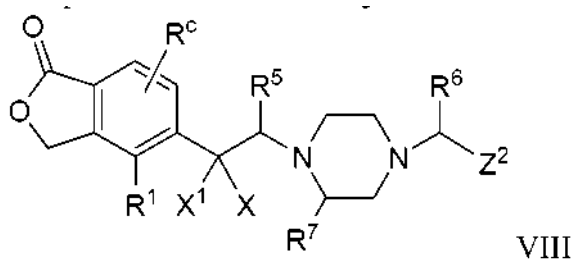
7. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una Fórmula estructural VIII:

25



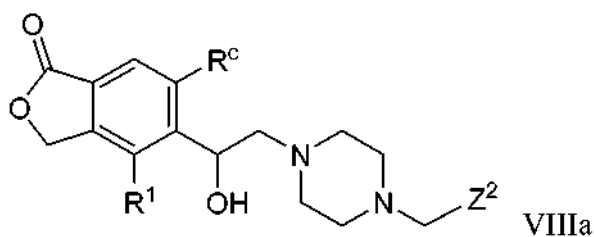
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que X e Y se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -F y -CH₃ siempre que al menos uno de X e Y se seleccione entre -OH y -F, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que Z² se selecciona entre el grupo que consiste en z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) ciclopropilo, (g) -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 de -F y (h) -alquilo (CH₂)₁₋₃-OH, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^f, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -OCH₃ y -F, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH₃, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
14. El compuesto de la reivindicación 13 en el que R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -OCH₃ y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -F, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una Fórmula estructural VIII:



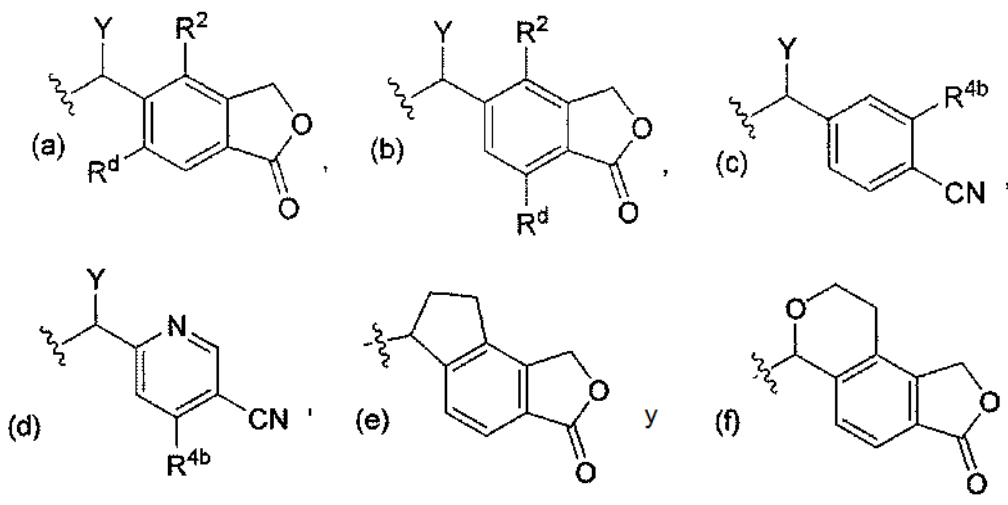
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 35 Z² se selecciona entre z2-vi y z2-viii,
X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃ y
X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃; o
40 Z² se selecciona entre z2-ix y z2-x, y
al menos uno de X e Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F y oxo y el otro se selecciona entre -H, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -F, oxo, NH₂ y -CH₃.
16. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula estructural VIIIa:



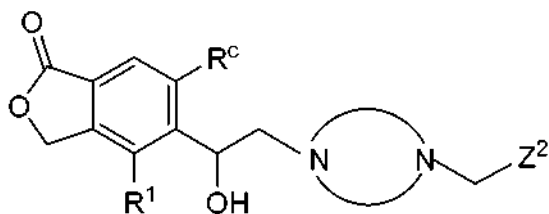
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -OCH₃; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃; Z² se selecciona entre el grupo que consiste en



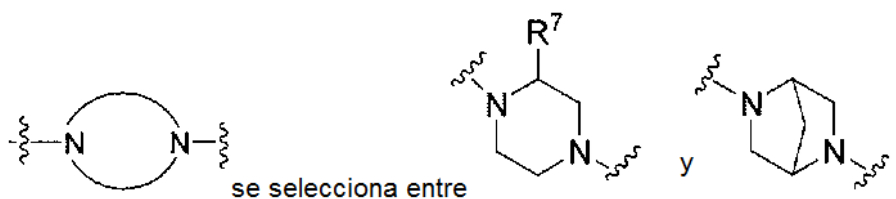
- 10 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -F y -CH₃; R² se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -OCH₃; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -H y -CH₃; y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OCH₃ y -F.

- 15 17. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula estructural X



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

20



- 25 R¹ se selecciona entre -H y -CH₃;
R^c se selecciona entre -H y -CH₃; y
Z² se selecciona entre z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi.

18. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

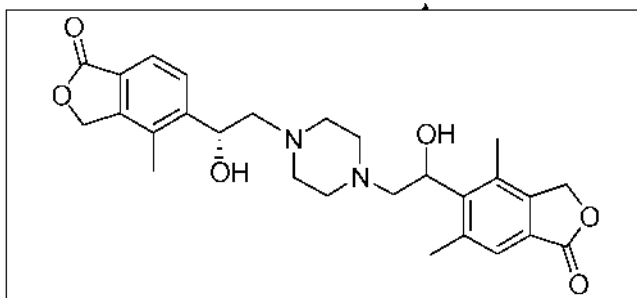


- f]isocromen-3(6*H*)-ona;
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-cloro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 10 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis[4-(metiloxi)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona];
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[(2-metilpiperazina-1,4-diil)bis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[1,4-diazepan-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 15 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-fluoretano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 20 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-((1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 25 5-[2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-(metiloxi)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-(1-(etiloxi)-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-(1-fluoro-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 30 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona);
 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 35 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 5,5'-[3,8-diazabaciclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[2,5-diazabaciclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 40 5,5'-[2,5-diazabaciclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 6-fluoro-3-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-metilbenzonitrilo);
 5-cloro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 45 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 50 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)benzonitrilo);
 55 4-(2-{4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 4-(2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 4-(2-{4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 60 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 5-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 4-(1-fluoro-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo);
 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona);
 65 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol);
 1-[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]-4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina-2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol];

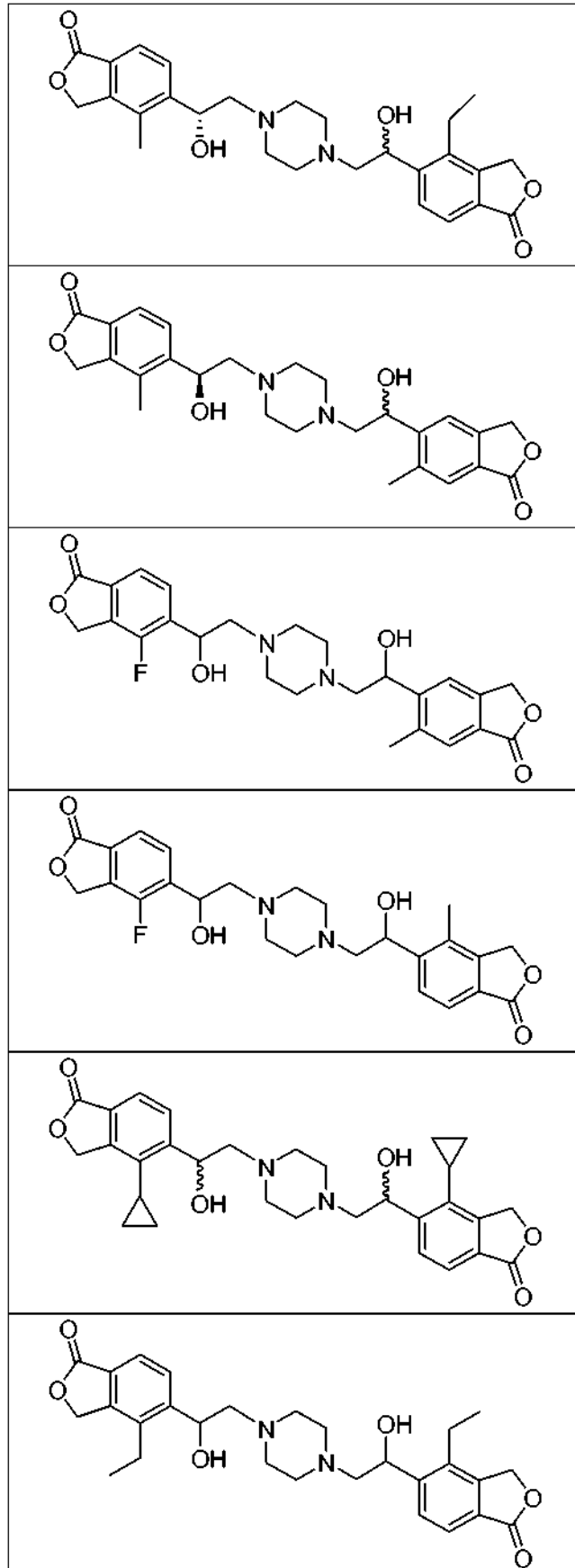
- 1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]piperazina;
 1,1'-(piperazina-1,4-diildimetanodii)bis(3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo);
 1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo;
 1-({4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-
 5 isocromeno-6-carbonitrilo;
 1,1'-(piperazina-1,4-diildimetanodii)bis[7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo];
 1-({4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-
 isocromeno-6-carbonitrilo;
 6-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metoxipiridina-3-
 10 carbonitrilo;
 5-({4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4-metil-2-benzofuran-
 1(3*H*)-ona;
 5-(1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-
 metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
 15 5-fluoro-1-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-2,3-dihidro-1*H*-
 indeno-4-carbonitrilo;
 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1,1-dimetiletil)-2-
 (metiloxi)benzonitrilo;
 6-(1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-
 20 carbonitrilo;
 6-(1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-
 metilpiridina-3-carbonitrilo;
 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-
 metilpiridina-3-carbonitrilo;
 25 6-[1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-2-metil-piridina-3-
 carbonitrilo;
 5-cloro-6-[1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofurano-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-
 carbonitrilo;
 4-[1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]benzonitrilo;
 30 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(7-fluoro-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-
 benzofuran-1(3*H*)-ona;
 5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
 35 5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
 5-[(1*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-
 1(3*H*)-ona;
 5-[(1*R*)-2-{4-[(2*R*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-
 1(3*H*)-ona;

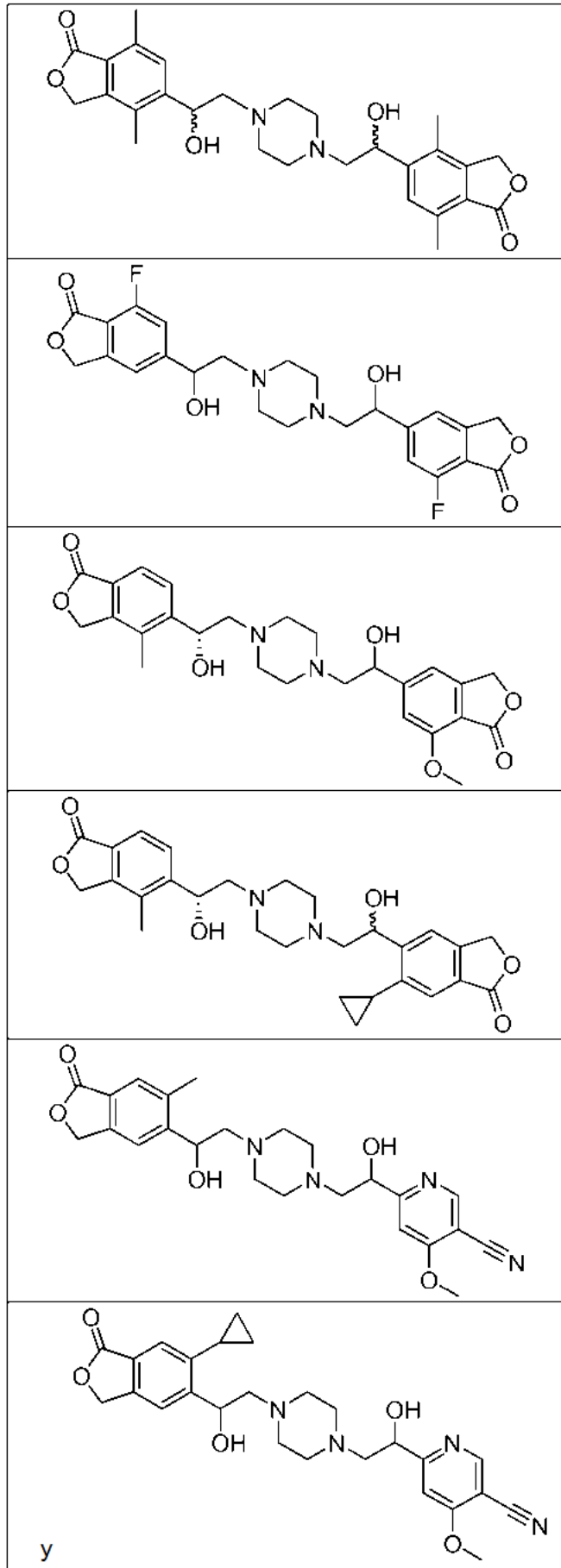
40 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

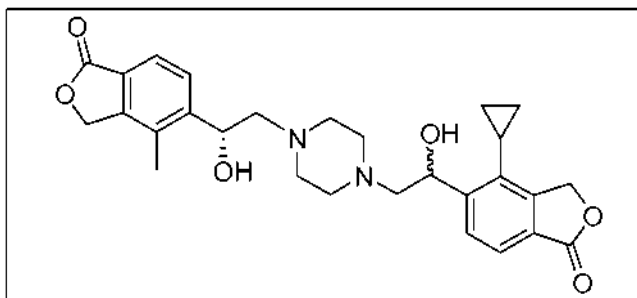


45





y



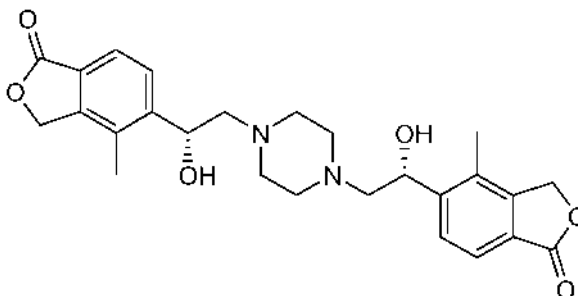
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 20. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona;
- 10 (6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona;
- 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
- 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
- 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
- 15 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
- 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
- 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
- 20 5-((1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona;
- 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona;
- 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);
- 25 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo
- 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo;
- 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-carbonitrilo;
- 30 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-carbonitrilo;

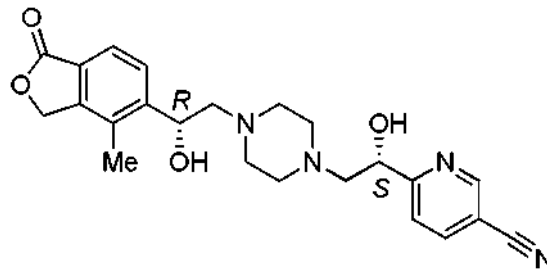
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 21. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)



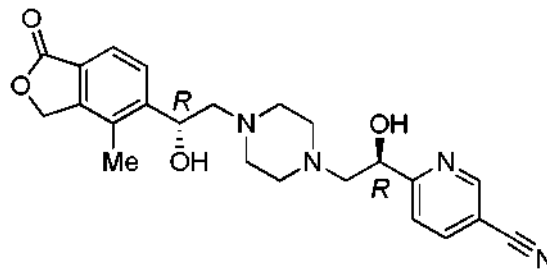
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 22. El compuesto de la reivindicación 1 que es 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-carbonitrilo



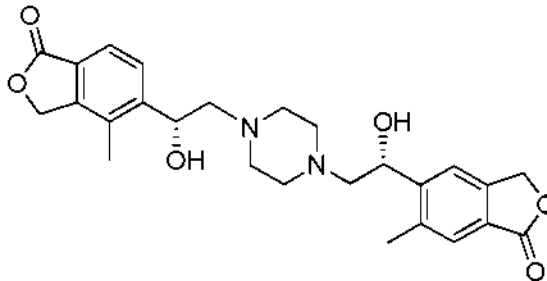
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 23. El compuesto de la reivindicación 1 que es 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]piridina-3-carbonitrilo



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

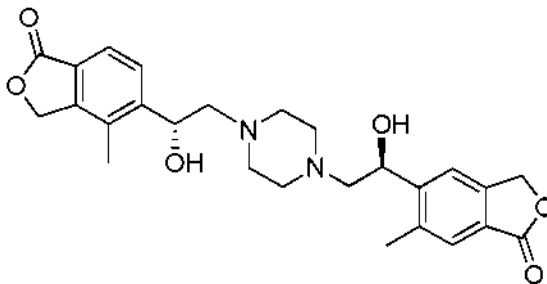
24. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona



- 15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

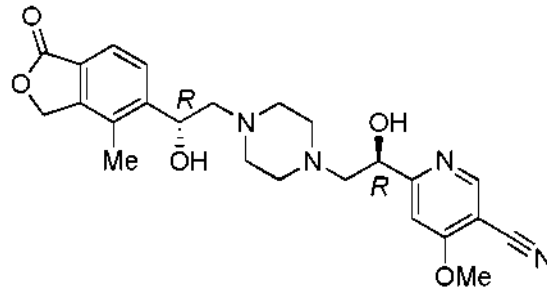
- 20 25. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona



- 25

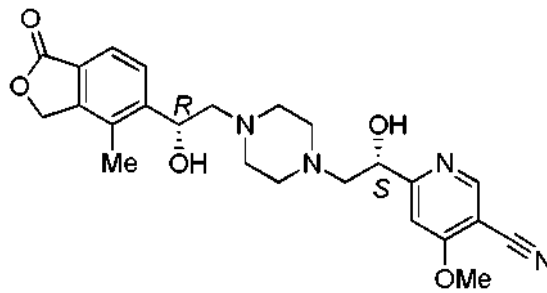
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1 que es 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo



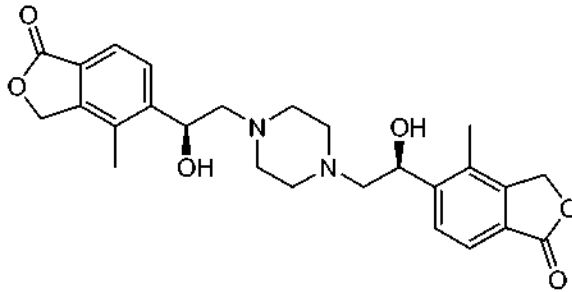
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 27. El compuesto de la reivindicación 1 que es 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo



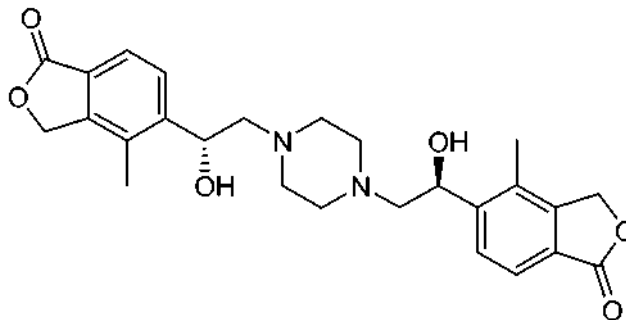
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 28. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxi-2-(4-metil-2-benzofurano-1(3*H*))ona}



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 30. Una composición farmacéutica formada por un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapéutica.
- 5 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en provocar diuresis, natriuresis o ambas.
33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de hipertensión o de insuficiencia cardíaca.
- 10 34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda y crónica, síndrome nefrótico, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad cardiovascular, diabetes, disfunción endotelial, disfunción diastólica, angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, ascitis, preeclampsia, edema cerebral, nefropatía, hipercalcemia, enfermedad de Dent, enfermedad de Meniere y cálculos renales.
- 15 35. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales.
- 20 36. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ingredientes farmacológicamente activos seleccionados entre losartán, valsartán, candesartán, olmesartán y telmisartán, y opcionalmente hidroclorotiazida.