

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 734**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2016 PCT/IN2016/000008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2016 E 16711355 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3265459**

54 Título: **Compuestos de amida como agonistas del receptor 5-HT4**

30 Prioridad:

13.02.2015 IN 709CH2015

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

11.12.2019

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills
Hyderabad, Andra Pradesh 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;
SARAF, SANGRAM KESHARI;
BOGARAJU, NARSIMHA;
SUBRAMANIAN, RAMKUMAR;
JAYARAJAN, PRADEEP;
BHYRAPUNENI, GOPINADH y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 734 734 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

Compuestos de amida como agonistas del receptor 5-HT₄

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o a sus estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄). La presente invención también describe composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y los métodos de preparación de tales compuestos se describen en este documento.

Antecedentes de la invención

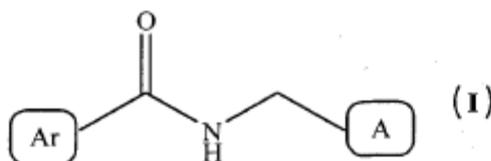
10 El receptor 5-HT₄ es uno de los siete subtipos de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Es una proteína de dominio transmembrana 7 acoplada a una proteína G unida positivamente a la activación de la adenilato ciclasa (Molecular Pharmacology, 1990, 37, 408-411). Se ha encontrado que los agonistas del receptor 5-HT₄ tienen una utilidad potencial en el tratamiento de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y varios otros trastornos psiquiátricos (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 527-553). Se sabe que los
15 agonistas del receptor 5-HT₄ mejoran la memoria en diferentes experimentos de comportamiento en roedores (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, 367: 621-628). Los receptores 5-HT₄ también desempeñan un papel clave en la regulación de la plasticidad sináptica y en la determinación de propiedades particulares de la información sináptica almacenada (Cerebral Cortex, 2005, 15, 1037-1043). Los estudios autorradiográficos que usan los antagonistas del receptor 5-HT₄ [¹²⁵I] SB207710 y [³H] GR113808 en cerebro
20 humano de rata, ratón, cobaya o postmortem mostraron que el receptor 5-HT₄ está presente a una alta densidad en el sistema límbico, incluyendo el hipocampo y corteza frontal (Neuropharmacology 1994, 33, 527-541; European Neuropsychopharmacology, 2003, 13, 228-234) sugiriendo un papel del receptor 5-HT₄ en la memoria y la cognición.

25 No hay fármacos en el mercado que se dirijan específicamente a los mecanismos celulares de la enfermedad de Alzheimer (AD), a saber, la generación de la proteína β-amiloide neurotóxica (Aβ) a partir de la proteína precursora de amiloide (APP). La AD es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la aparición de placas seniles principalmente compuestas de proteína β-amiloide (Aβ) y el desarrollo de ovillos neurofibrilares en los cerebros de los pacientes (Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997, 56, 321-339). Los pacientes con AD también tienen deficiencias cognitivas, potenciación a largo plazo deteriorada (LTP), deficiencias de aprendizaje y memoria (Neuron, 2004, 44, 181-193) y un déficit constante en la neurotransmisión colinérgica.

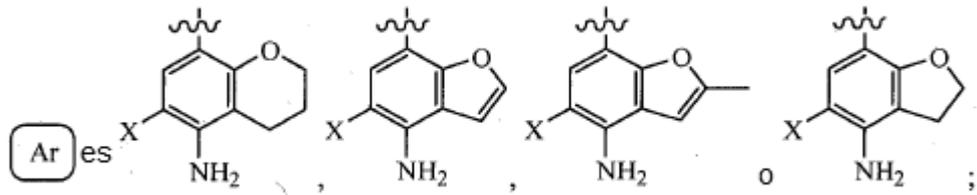
30 Las publicaciones de patente WO2005049608, WO2006090224, WO2011099305, WO2011101774, WO2007048643, WO2007068739, WO2007096352, US20080207690 y US20080269211 describen algunos compuestos del receptor 5-HT₄. Si bien varios agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT₄ se han descrito en la literatura, hasta el momento no se ha lanzado al mercado ningún compuesto, ni agonista ni agonista parcial dirigido al receptor 5-HT₄ para el tratamiento de trastornos relacionados con la demencia. Por lo tanto, existe la necesidad y
35 el alcance de descubrir nuevos agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT₄ con nuevas estructuras químicas para el tratamiento de trastornos que se ven afectados por el receptor 5-HT₄.

Resumen de la invención

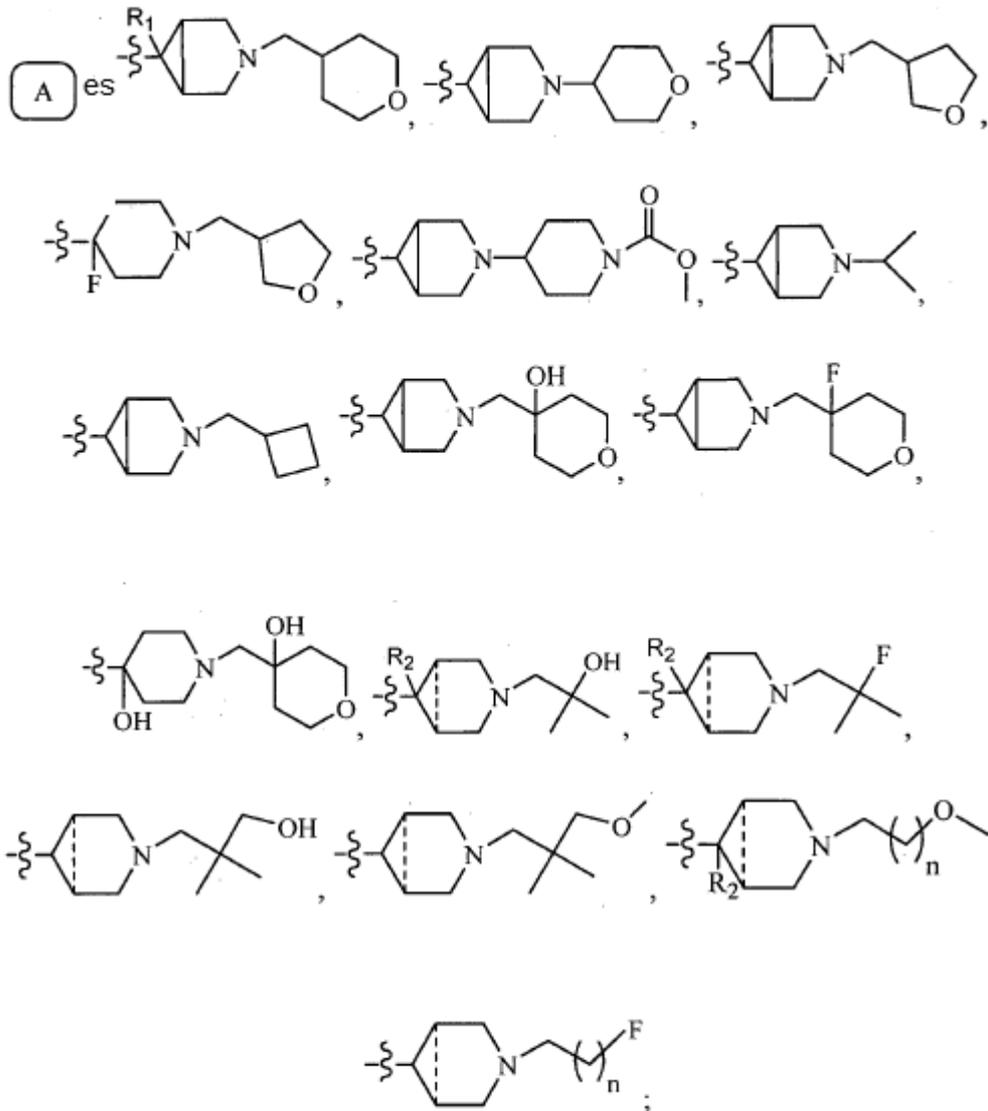
En un aspecto, la presente invención se refiere a agonistas del receptor 5-HT₄ del compuesto de fórmula (I),



40 o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en los que,



X es halógeno o hidrógeno;



o

5

"~~~~~" es el punto de unión;

"-----" es un enlace o no es un enlace;

R₁ es hidrógeno, flúor o hidroxilo;

R₂ en cada aparición es hidrógeno o flúor;

10 "n" es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como agonistas del receptor 5-HT₄.

10 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de diversos trastornos seleccionados de AD, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o trastornos psiquiátricos.

En incluso otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₄, que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor 5-HT₄.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación. La presente invención no debe considerarse limitada a ellos.

20 Clorhidrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

25 L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

30 L(+)-tartrato de 5-amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

5-Amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

(*R,S*) 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

L(+)-tartrato de (*R,S*) 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida;

35 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil] metil}croman-8-carboxamida;

5-Amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

40 Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamida;

Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

45 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

ES 2 734 734 T3

- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 5 Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 10 Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 15 L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 20 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 25 Oxalato de 4-amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- 30 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 35 L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 40 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida;

ES 2 734 734 T3

- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 5 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 10 Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 15 5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil}croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 20 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil } benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 25 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7- carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 30 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil] metil} croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamida;
- 35 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil] metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;

Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamida;

Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

5 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;

Oxalato de 4-amino-5-bromo-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida; y

10 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro etil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida.

Breve descripción de los dibujos.

Figura 1: Efecto del compuesto de prueba en los niveles sAPP α cerebrales corticales de ratones

Figura 2: Efecto del compuesto de prueba en la modulación de la acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho

15 Figura 3: Evaluación del efecto del compuesto de prueba en la modulación de la acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho

Figura 4: Efecto del compuesto de prueba en la modulación de la acetilcolina de la corteza frontal de ratas Wistar macho

20 Figura 5: Evaluación del efecto del compuesto de prueba en la modulación de la acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación: El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "agonista" significa agonista completo o agonista parcial.

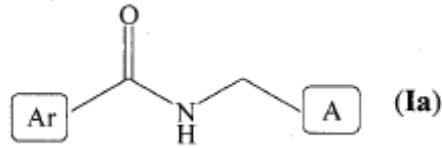
25 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

30 Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La RT se define como un intervalo de temperatura ambiente, por lo general desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C. A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de masas se obtuvieron usando condiciones ESI. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido como solvente. TMS fue usado como estándar de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: 35 s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada con gel de sílice de malla 100 - 200 y realizada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

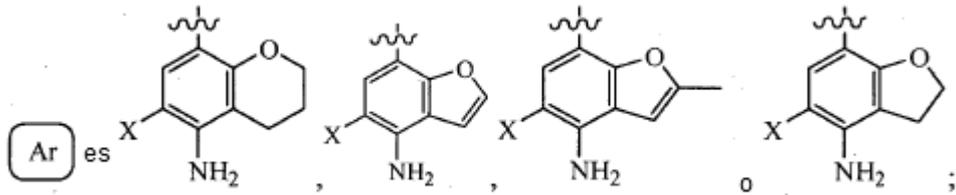
Realizaciones

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden implicar realizaciones a continuación mencionadas. Se debe entender que las siguientes realizaciones son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

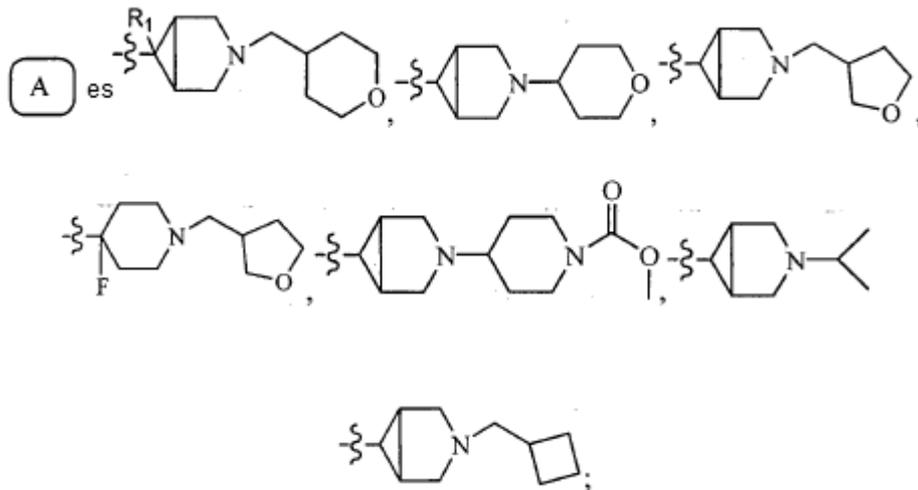
Según una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que,



5 X es cloro, bromo o hidrógeno;

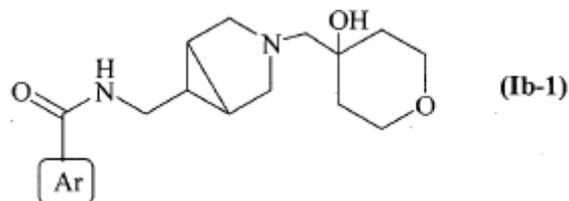


o

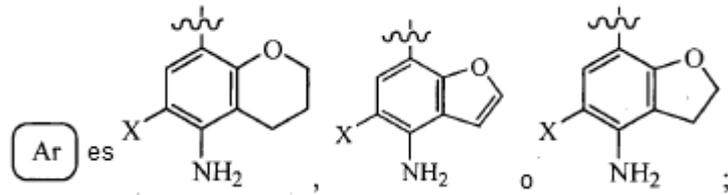
“” es el punto de unión;

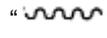
10 R₁ es hidrógeno, flúor o hidroxilo.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib-1), derivado del compuesto de fórmula (I):



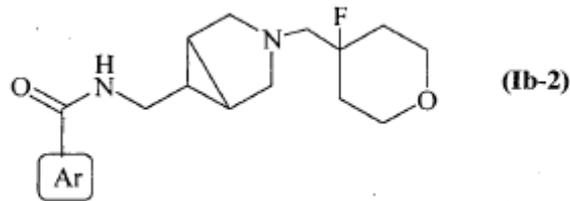
o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que,



“” es el punto de unión;

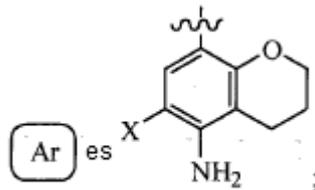
X es el cloro.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib-2), derivado del compuesto de fórmula (I):



5

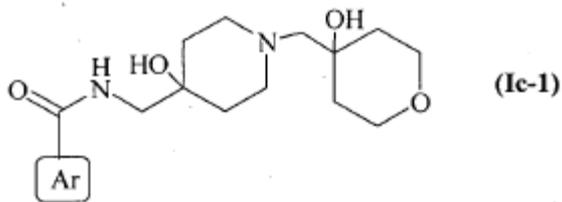
o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que



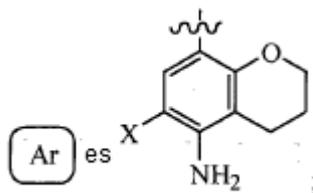
“” es el punto de unión;

10 X es el cloro.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ic-1), derivado del compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

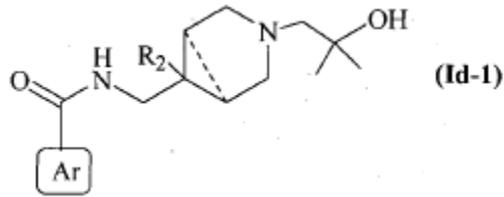


15

“” es el punto de unión;

X es el cloro.

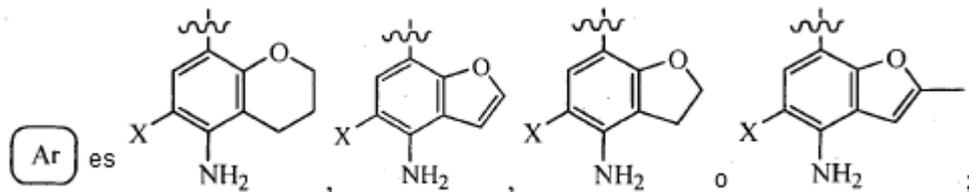
Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Id-1), derivado del compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en la que

"-----" es un enlace o no es un enlace;

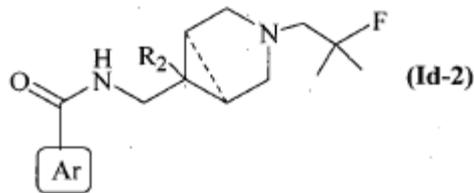


"~~~~~" es el punto de unión;

X es cloro o bromo;

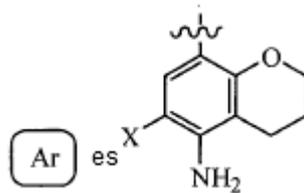
10 R₂ es hidrógeno o flúor.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Id-2), derivado del compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

"-----" es un enlace o no es un enlace;



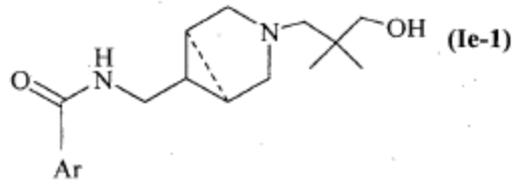
15

"~~~~~" es el punto de unión;

X es cloro;

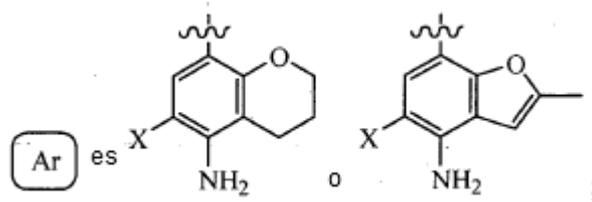
R₂ es hidrógeno o flúor.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ie-1), derivado del compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que

"-----" es enlace o no es un enlace;

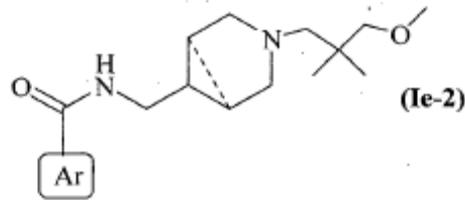


5

"~~~~~" es el punto de unión;

X es el cloro.

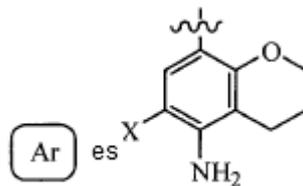
Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ie-2), derivado del compuesto de fórmula (I):



10

o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

"-----" es un enlace o no es un enlace;

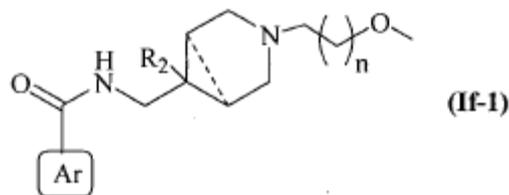


"~~~~~" es el punto de unión;

X es el cloro.

15

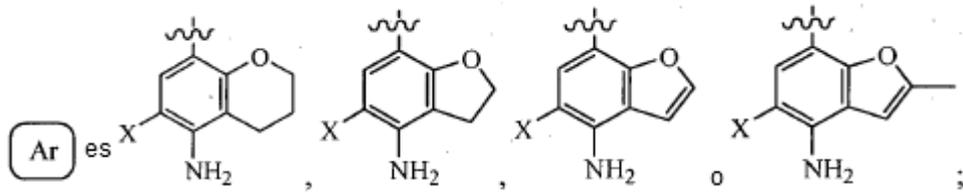
Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (If-1), derivado de un compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que

"-----" es un enlace o no es un enlace;



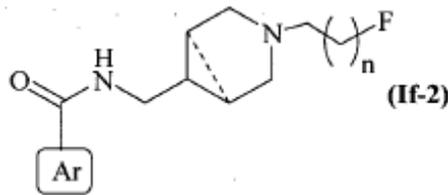
"~~~~~" es el punto de unión;

5 X es cloro o bromo;

R₂ es hidrógeno o flúor.

"n" es 1 o 2.

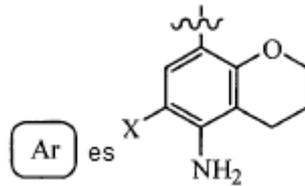
Según otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (If-2), derivado del compuesto de fórmula (I):



10 o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que

"-----" es un enlace o no es un enlace;

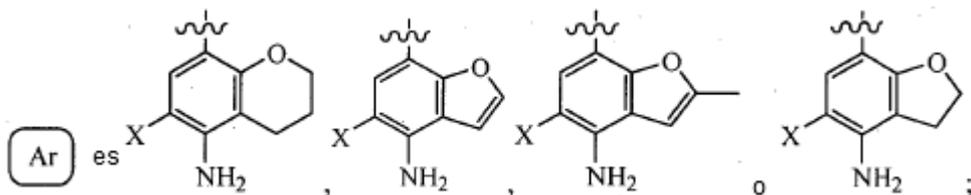


"~~~~~" es el punto de unión;

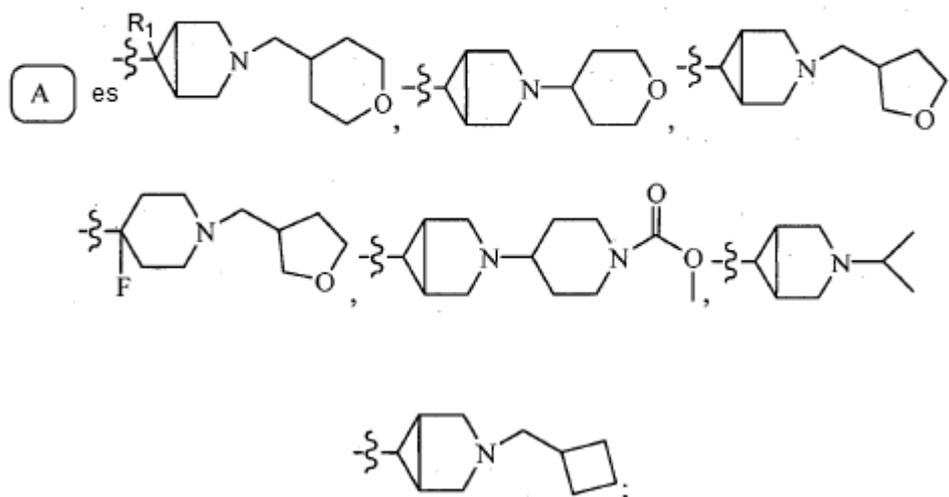
15 X es cloro;

"n" es 1 o 2.

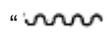
Según otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que:



X es cloro, bromo o hidrógeno;



o

“” es el punto de unión;

5 R₁ es hidrógeno.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que: R₁ es hidrógeno.

Composiciones farmacéuticas

10 Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

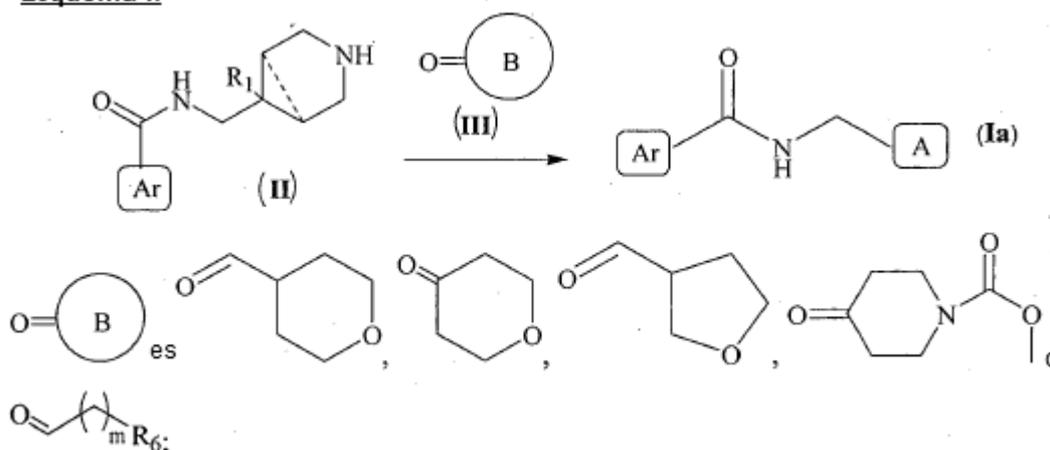
15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un portador o diluyente. De este modo, los compuestos activos de la invención se pueden formular para dosificación oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de los mismos son bien conocidos en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21st Edition, Williams & Wilkins, 2006).

20 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y tales otros factores. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I), los estereoisómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se refiere a los factores mencionados anteriormente.

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando los esquemas I a VI como se muestra a continuación:

Esquema I:



R₁ es hidrógeno o flúor;

m es 0 o 1;

"-----" es un enlace o no es un enlace;

R₆ es isopropilo o ciclobutilo.

5 En el esquema I anterior, todos los símbolos restantes son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de fórmula (Ia) se preparan según el esquema I.

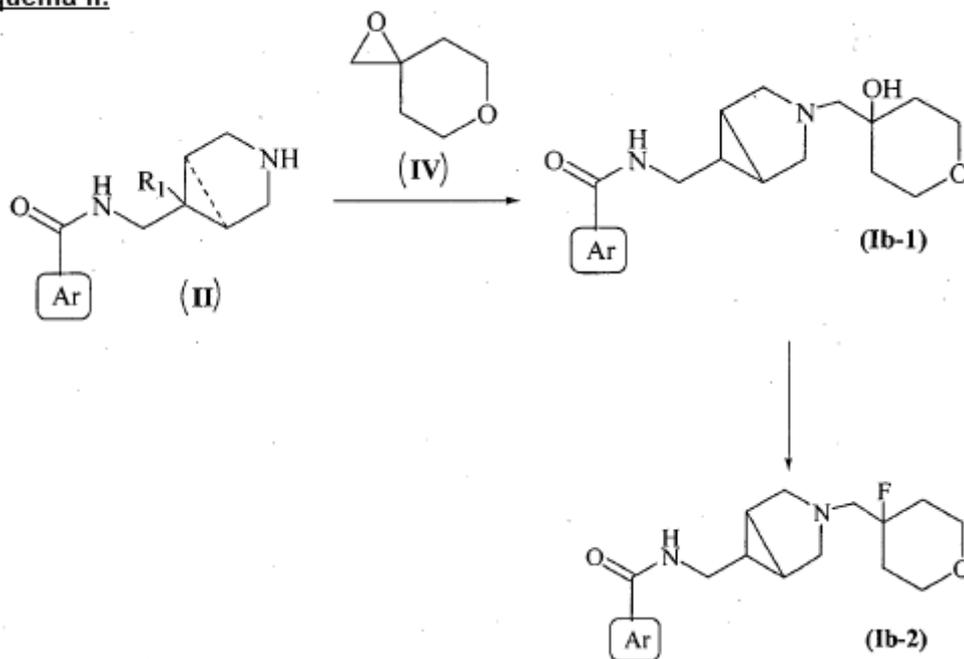
10 El compuesto de fórmula (II) se acopla con el compuesto de fórmula (III) mediante aminación reductora para formar un compuesto de fórmula (Ia). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio, hidrosulfito de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, ditionito de sodio o similares y preferiblemente usando triacetoxihidruro de sodio.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando dicloroetano o diclorometano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (RT). La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

15 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar usando métodos similares mencionados en las preparaciones 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16 y 19.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.

Esquema II:



20 R₁ es hidrógeno;

"-----" es un enlace.

En el esquema II, Ar es como se define anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula (Ib-1) y (Ib-2) se preparan según el esquema II. El compuesto de fórmula (II) se acopla con el compuesto (IV) para formar el compuesto de fórmula (Ib-1). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando metanol. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando trietilamina. La temperatura de reacción puede variar desde 70 °C a 86 °C según la elección

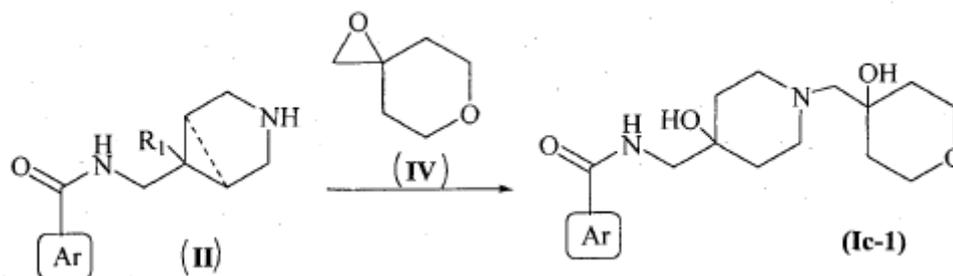
del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 74 °C a 82 °C. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

- 5 El compuesto de fórmula (Ib-1) se convierte en el compuesto de fórmula (Ib-2) en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se lleva a cabo a RT. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar usando la preparación 8, 12 y 19.

- 10 Los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.

Esquema III:



R₁ es hidroxilo;

"-----" no es un enlace.

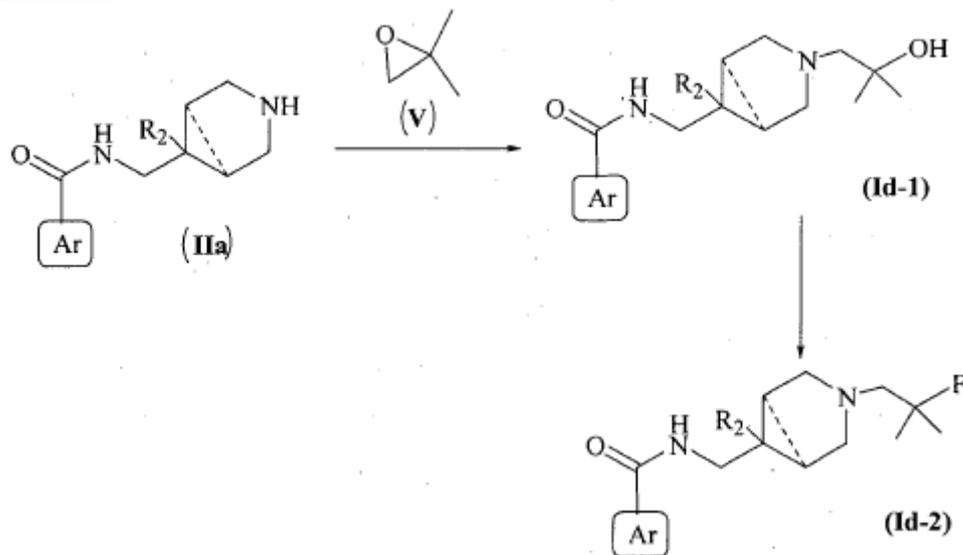
En el esquema III, Ar es como se define anteriormente.

- 15 Los compuestos de fórmula (Ic-1) se preparan según el esquema III.

El compuesto de fórmula (II) se acopla con el compuesto (IV) para formar el compuesto de fórmula (Ic-1). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando metanol. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando trietilamina. La temperatura de reacción puede variar desde 70 °C a 86 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 74 °C a 82 °C. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar usando la preparación 14.

- 25 Los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.

Esquema IV:

R₂ es hidrógeno o flúor;

En el esquema IV, todos los símbolos son como se definieron anteriormente.

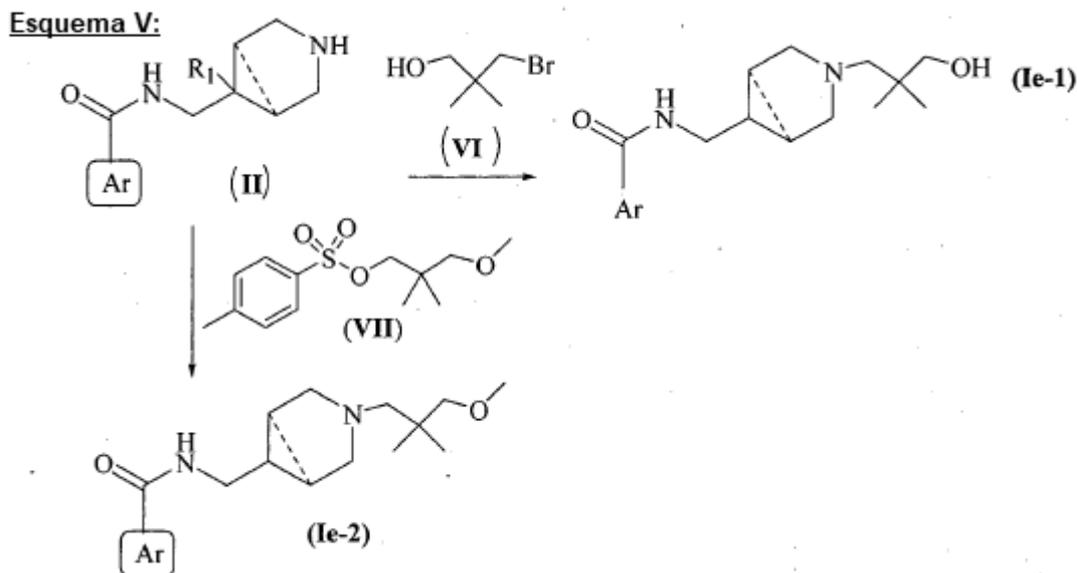
Los compuestos de fórmula (Id-1) y (Id-2) se preparan según el esquema IV.

- 5 El compuesto de fórmula (IIa) se acopla con el compuesto (V) para formar un compuesto de fórmula (Id-1). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando metanol. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiltilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando trietilamina. La temperatura de reacción puede variar desde 65 °C a 85 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 70 °C a 80 °C. La reacción se lleva a cabo a RT. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

- 15 El compuesto de fórmula (Id-1) es fluorado para formar un compuesto de fórmula (Id-2) en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se lleva a cabo a RT. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden preparar usando métodos similares usados para la preparación 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17 y 19.

- 20 Los compuestos de las fórmulas (IIa) y (V) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.



R₁ es hidrógeno.

En el esquema V, todos los símbolos son como se definen anteriormente.

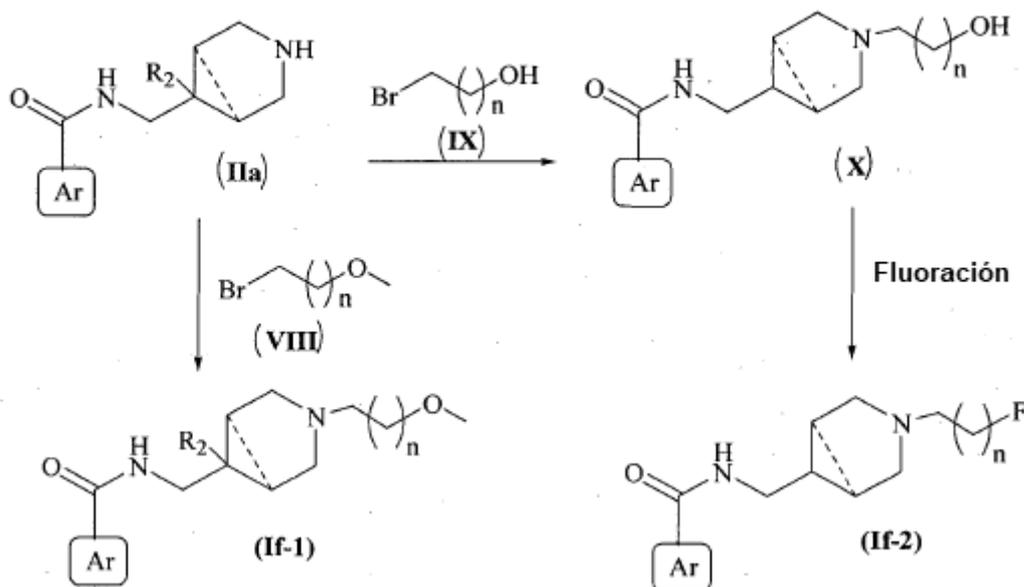
5 Los compuestos de las fórmulas (Ie-1) y (Ie-2) se preparan según el esquema V. El compuesto de fórmula (II) se
 10 acopla con el compuesto (VI) para formar el compuesto de fórmula (Ie-1). Esta reacción se lleva a cabo en un
 solvente tal como acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una mezcla de los
 mismos y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal
 como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares o una mezcla de
 los mismos y preferiblemente usando carbonato de potasio. La temperatura de reacción puede variar desde 75 °C a
 95 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 80 °C a 90
 °C. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

15 El compuesto de fórmula (II) se acopla con el compuesto (VII) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de
 potasio para formar un compuesto de fórmula (Ie-2). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como
 dimetilformamida, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares o una
 mezcla de los mismos y preferiblemente usando dimetilformamida. La temperatura de reacción puede variar desde
 110 °C a 130 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde
 115 °C a 125 °C. La duración de la reacción puede variar desde 23 a 25 horas, preferiblemente por un período de 24
 horas.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar usando la preparación 7, 8, 15 y 16.

20 El compuesto (VII) se puede preparar usando la preparación 20.

Los compuestos de fórmula (II) y los compuestos (VI) y (VII) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden
 preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.

Esquema VI:

R₂ es hidrógeno o flúor.

En el esquema VI, todos los símbolos son como se definen anteriormente. Los compuestos de fórmula (If-1) y (If-2) se preparan según el esquema VI.

- 5 El compuesto de fórmula (IIa) se acopla con el compuesto de fórmula (VIII) para formar un compuesto de fórmula (If-1). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como acetonitrilo, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como bicarbonato de potasio, triacetoxiborohidruro de sodio, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando carbonato de potasio. La temperatura de reacción puede variar desde 75 °C a 95 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 82 °C a 88 °C. La duración de la reacción puede variar desde 4 a 8 horas, preferiblemente por un período de 5 a 7 horas.

- 15 El compuesto de fórmula (IIa) se acopla con el compuesto de fórmula (IX) para formar un compuesto de fórmula (X). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como acetonitrilo, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como bicarbonato de potasio, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando bicarbonato de potasio. La temperatura de reacción puede variar desde 75 °C a 95 °C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 82 °C a 88 °C. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

- 25 El compuesto de fórmula (X) es fluorado para formar un compuesto de fórmula (If-2) en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se lleva a cabo a RT. La duración de la reacción puede variar desde 10 a 14 horas, preferiblemente por un período de 11 a 13 horas.

Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden preparar usando la preparación 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16 y 19.

Los compuestos de las fórmulas (IIa), (VIII) y (IX) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, usando un procedimiento conocido.

- 30 Si es necesario, las sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas serán evidentes para los expertos en el arte e incluirán las descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19. Las sales se forman con ácidos inorgánicos por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o naftalensulfónico. Las sales más preferidas de los compuestos de fórmula (I) son tartratos, fumaratos, oxalatos y clorhidratos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de los mismos que incluyen racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar entre sí por los métodos habituales o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

Los estereoisómeros como regla general se obtienen como racematos que se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D, L y en el caso del compuesto de fórmula general (I) que contiene una serie de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de los mismos, incluidos los racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y, como regla general, se obtienen como racematos se pueden separar unos de otros mediante los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo correspondiente como el compuesto final.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de una o más formas que se presentan a continuación:

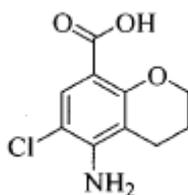
- i) Uno o más de los reactivos se pueden usar en su forma ópticamente activa.
- ii) En el procedimiento de reducción se pueden emplear catalizadores ópticamente puros o ligandos quirales junto con un catalizador metálico. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver mediante métodos convencionales, tales como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereoisómeros se puede separar luego por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, lo que es seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente hidrolizando el derivado (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- iv) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver mediante métodos convencionales, tales como la resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear pueden ser alcaloides cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomería geométrica, la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

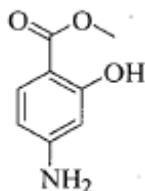
Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se prepararon según los siguientes procedimientos experimentales, usando materiales y condiciones apropiados.

Preparación 1: Preparación del ácido 5-amino-6-cloro-croman-8-carboxílico



Etapa (i): Preparación del 4-amino-2-hidroxi benzoato de metilo



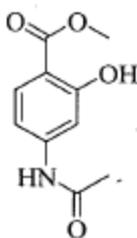
Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (H_2SO_4) (200 mL) a una solución agitada de ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (100 gramos, 0.653 mol) en metanol (MeOH) (1500 mL) a 0°C . Luego, la masa de reacción se calentó lentamente con agitación a 80°C y se agitó durante 6 horas a la misma temperatura, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC). La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente (RT) y se evaporó MeOH. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a ~ 7 usando una solución de hidróxido de sodio (NaOH). El sólido obtenido se filtró. La masa sólida se disolvió en diclorometano (DCM) (2000 mL) y se lavó con solución de salmuera (500 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

5 Peso: 98.3 gramos (Rendimiento: 90 %).

^1H - RMN (δ ppm): 3.76 (3H, s), 5.97 - 5.98 (1H, d, $J = 1.88$ Hz), 6.08 - 6.12 (3H, m), 7.42 - 7.44 (1H, d, $J = 8.72$ Hz), 10.75 (1H, s);

Masa (m/z): 168.1 (M+H) $^+$.

Etapa (ii): Preparación del 4-acetilamino-2-hidroxi benzoato de metilo

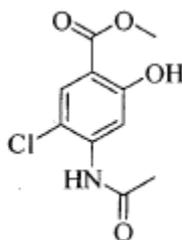


15 Se añadió gota a gota anhídrido acético (Ac_2O) (66.50 mL, 0.704 mol) a una solución agitada de 4-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (98 gramos, 0.586 mol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (980 mL) a 0°C . Luego, la masa de reacción se llevó lentamente a 10°C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa de reacción se vertió en agua fría (1000 mL) y se agitó durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se disolvió en acetato de etilo (EtOAc) (1000 mL). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

20 Peso: 88.8 gramos (Rendimiento: 72.4 %).

25 ^1H - RMN (δ ppm): 2.03 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.00 - 7.03 (1H, dd, $J = 8.68, 1.60$ Hz), 7.33 - 7.34 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 7.66 - 7.68 (1H, d, $J = 8.72$ Hz), 10.18 (1H, bs), 10.57 (1H, s); Masa (m/z): 210.2 (M+H) $^+$.

Etapa (iii): Preparación del 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoato de metilo



30 Se añadió N-clorosuccinimida (NCS) (69 gramos, 0.509 mol) a una solución agitada de 4-acetilamino-2-hidroxi benzoato de metilo (88.8 gramos, 0.424 mol, obtenido en la etapa anterior) en 1,2-dicloroetano (2 L) a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó lentamente a 80°C y se agitó durante 4 horas más a la misma temperatura, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa se enfrió a RT y se evaporó el 1,2-dicloroetano. El residuo se diluyó con agua (1 L) y el sólido obtenido se filtró. El sólido obtenido se disolvió en

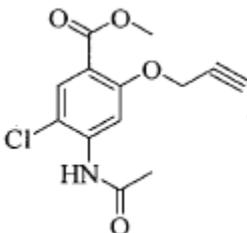
DCM (2 L) y se lavó con solución de salmuera (500 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

Peso: 97 gramos (Rendimiento: 93.9 %).

¹H - RMN (δ ppm): 2.15 (3H,s), 3.84 (3H,s), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.48 (1H, bs), 10.49 (1H, s);

5 Masa (m/z): 244.1 (M+H)⁺, 246.0 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación del 4-acetilamino-5-cloro-2-(propargiloxi)benzoato de metilo

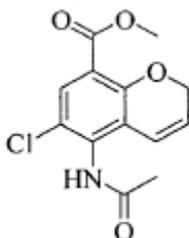


10 Se añadió bromuro de propargilo (53.57 mL, 0.479 mol) a una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (97 gramos, 0.399 mol, obtenida en la etapa anterior) y carbonato de potasio (K₂CO₃) (110.17 gramos, 0.798 mol) en dimetilformamida (DMF) (1 L) a 0 °C. Luego, la masa de reacción se dejó subir lentamente a RT y se agitó durante 28 horas más a la misma temperatura, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa se vertió en agua fría (10 L) y se agitó durante 1 hora a RT. El sólido resultante se filtró, se lavó con n-hexano (3 x 500 mL) y se disolvió en EtOAc (3 L). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

15 Peso: 99.6 gramos (Rendimiento: 88.64 %).

¹H - RMN (δ ppm): 2.15 (3H, s), 3.62 (1H, s), 3.77 (3H, s), 4.81 - 4.82 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.60 (1H, s);
Masa (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.1 (M+H)⁺.

Etapa (v): Preparación del 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromeno-8-carboxilato de metilo

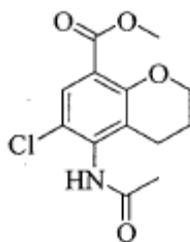


20 Una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-propargiloxi benzoato de metilo (99 gramos, 0.509 mol, obtenida en la etapa anterior) en Dowtherm (495 mL) se calentó a 240 °C, durante 4 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. La masa de reacción se enfrió a 60 °C y se vertió en n-hexano (3.5 L) lentamente y se agitó durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró, se disolvió en DCM (2 L) y se lavó con solución de salmuera (500 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó
25 adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (60:40) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 38.0 gramos (Rendimiento: 38.3 %).

¹H - RMN (δ ppm): 2.06 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.82 - 4.84 (2H, m), 6.01 - 6.06 (1H, m), 6.40 - 6.43 (1H, m), 7.57 (1H, s), 9.77 (1H, s); Masa (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.0 (M+H)⁺.

30 Etapa (vi): Preparación del 5-acetilamino-6-cloro-2H-croman-8-carboxilato de metilo



- 5 El gas de hidrógeno se pasó a una solución agitada de 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromeno-8-carboxilato de metilo (38 gramos, 0.134 mol, obtenido en la etapa anterior) e hidróxido de paladio (19 gramos, 50% p/p) en etanol (540 mL) durante un período de 4 horas, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 34.7 gramos (Rendimiento: 90.69 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.85 - 1.88 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.56 - 2.61 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 - 4.15 (2H, m), 7.54 (1H, s), 9.65 (1H, s); Masa (m/z): 284.1 (M+H)⁺, 286.1 (M+H)⁺.

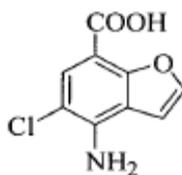
Etapa (vii): Preparación del ácido 5-amino-6-cloro-cromano-8-carboxílico

- 10 Se añadió 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromano-8-carboxilato de metilo (34.7 gramos, 0.122 mol, obtenido en la etapa anterior) a una solución de NaOH 1.7 N (861 mL) a RT y se agitó durante 8 horas, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 5N a pH ~ 3. El sólido obtenido se filtró, se disolvió en tetrahidrofurano (THF): EtOAc (20:80, 1 L) y se lavó con solución de salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

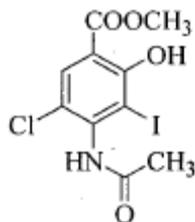
- 15 Peso: 25 gramos (Rendimiento: 89.79 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.88 - 1.97 (2H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 4.07 - 4.10 (2H, m), 5.75 (2H, bs), 7.47 (1H, s), 11.75 (1H, bs); Masa (m/z): 228.1 (M+H)⁺, 230.0 (M+H)⁺.

Preparación 2: Preparación del ácido 4-amino-5-cloro benzofuran-7-carboxílico



- 20 Etapa (i): Preparación del 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi-3-yodo benzoato de metilo

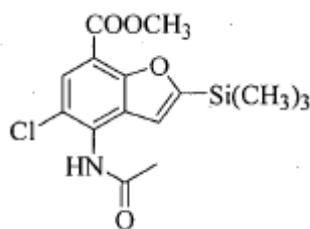


- 25 Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (17.33 gramos, 0.0498 mol) en porciones a una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoato de metilo (12.13 gramos, 0.0498 mol, obtenido en la etapa anterior (iii) de preparación 1) y bicarbonato de sodio (NaHCO₃) (10.46 gramos, 0.124 mol) en una mezcla de DCM y MeOH (120 mL: 50 mL) a RT. La masa de reacción se agitó, durante 18 horas y el solvente se evaporó a vacío. El residuo se vertió en agua fría (500 mL) y se agitó durante 1 hora. El sólido obtenido se disolvió en cloroformo (500 mL) y se lavó con solución de metabisulfito de sodio (3 x 250 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

Peso: 15.8 gramos (Rendimiento: 85.8 %).

- 30 ^1H - RMN (δ ppm): 2.05 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.78 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.29 (1H, bs); Masa (m/z): 370.1 (M+H)⁺, 372.0 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del 4-acetilamino-5-cloro-2-trimetilsilanil benzofuran-7-carboxilato de metilo



Una solución de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi-3-yodo benzoato de metilo (15.8 gramos, 0.0427 mol, obtenida en la etapa anterior), trimetilsililacetileno, yoduro de cobre (I) y cloruro de trans-bis (trifenilfosfina). paladio (II) en trietilamina (TEA) y 1,4-dioxano (10 mL: 80 mL) se agitaron durante 6 horas a 70 °C. La masa de reacción se enfrió lentamente a RT y el solvente se concentró a vacío, la lechada resultante se trató con una solución de 1,1,3,3-tetrametil guanidina (10.09 gramos, 0.0876 mol) en tolueno (100 mL). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió a RT y se diluyó con cloroformo (400 mL). Los sólidos inorgánicos no disueltos se separaron por filtración. El filtrado se lavó con agua (250 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (20:80) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 4.0 gramos (Rendimiento: 69 %).

¹H - RMN (δ ppm): 0.34 (9H, s), 2.14 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.85 (1H, s), 10.12 (1H, s); Masa (m/z): 340.3 (M+H)⁺, 342.2 (M+H)⁺.

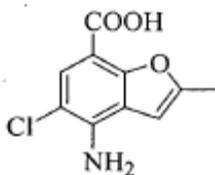
Etapa (iii): Preparación del ácido 4-amino-5-cloro benzofuran-7-carboxílico

Se añadió en porciones hidróxido de potasio (2.3 gramos, 0.029 mol) a la solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-trimetilsilanil-benzofuran-7-carboxilato de metilo (4.0 gramos, 0.011 mol, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de agua y 1,4 dioxano (20 mL: 20 mL). La masa de reacción se agitó durante 18 horas a 70 °C, se enfrió a RT, se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con EtOAc (2 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 5 N (pH ≈ 4), el sólido obtenido se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto base.

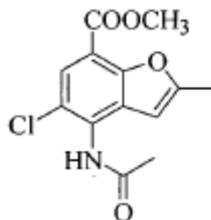
Peso: 1.65 gramos (Rendimiento: 66.7 %).

¹H - RMN (δ ppm): 6.63 (2H, bs), 7.21 - 7.22 (1H, d, J = 2.07 Hz), 7.63 (1H, s), 7.88 - 7.89 (1H, d, J = 2.00 Hz); Masa (m/z): 210.2 (M-H)⁺, 212.3 (M-H)⁺.

Preparación 3: Preparación del ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico



Etapa (i): Preparación de 4-acetilamino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxilato de metilo



Una solución de 4-acetilamino-5-cloro-2-propargiloxi benzoato de metilo (14.83 gramos, 0.052 mol) en N-metilpirrolidina se agitó durante 5 horas a temperatura de reflujo, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa se enfrió a RT y se vertió en agua fría (150 mL). El pH de la solución se ajustó a ~ 9.5 usando NaOH 6N y el producto se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), solución de salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando MeOH: EtOAc (10:90) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 11.77 gramos (Rendimiento: 79.36 %).

^1H - RMN (δ ppm): 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.90 (1H, s); Masa (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.0 (M+H)⁺.

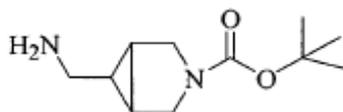
Etapa (ii): Preparación del ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico

- 5 Se añadió en porciones hidróxido de potasio (3.2 gramos, 0.057 mol) a una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxilato de metilo (4.0 gramos, 0.014 mol, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano (15 mL: 15 mL) y la masa de reacción se calentó a 85 °C, durante un período de 18 horas, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con EtOAc (2 x 25 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 5 N (pH \approx 4) y los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto base.
- 10

Peso: 2.93 gramos (Rendimiento: 91.56 %).

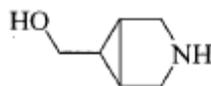
^1H - RMN (δ ppm): 2.38 (3H, s), 6.43 (2H, bs), 6.77 (1H, s), 7.52 (1H, s), 12.43 (1H, bs); Masa (m/z): 226.2 (M+H)⁺, 228.0 (M+H)⁺.

Preparación 4: Preparación del 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo



15

Etapa (i): Preparación del (3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanol



20

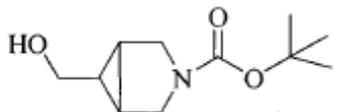
Se pasó gas hidrógeno a una solución agitada de (3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metanol (15.50 gramos, 0.076 mol) e hidróxido de paladio (7.75 gramos, 50% p/p) en MeOH (150 mL) durante un período de 6 horas, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 8.20 gramos (Rendimiento: 69 %).

25

^1H - RMN (δ ppm): 0.89 - 0.96 (1H, m), 1.35 - 1.42 (2H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.85 - 2.88 (2H, m), 2.98 - 3.01 (2H, m), 3.50 - 3.52 (1H, m), 3.94 - 3.96 (1H, m); Masa (m/z): 114.3 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del tert-butil 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato



30

Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (16.96 gramos, 0.077 mol) a una solución de (3-aza bicyclo [3.1.0] hex-6-il) metanol (8.00 gramos, 0.07 mol, obtenido en la etapa anterior) y TEA (11.40 gramos, 0.112 mol) en DCM (150 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a 10 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se lavó con agua fría (50 mL), solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto base.

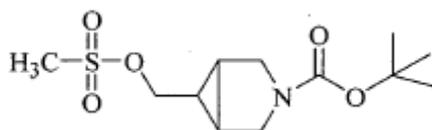
Peso: 7.84 gramos (Rendimiento: 52 %).

35

^1H - RMN (δ ppm): 0.92 - 0.97 (1H, m), 1.33 - 1.36 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.55 - 1.60 (2H, m), 3.32 - 3.37 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 3.53 - 3.58 (2H, m), 3.61 - 3.64 (1H, m); Masa (m/z): 214.2 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación del tert-butil 6-metanosulfoniloximetil-3-azabicyclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato

ES 2 734 734 T3

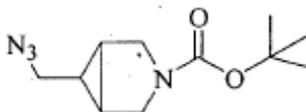


5 Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (4.42 gramos, 0.038 mol) en DCM (25 mL) a una solución de 6-hidroximetil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (7.80 gramos, 0.036 mol, obtenido en la etapa anterior) y TEA (5.58 gramos, 0.055 mol) en DCM (100 mL) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se lavó con agua fría (50 mL), solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 9.30 gramos (Rendimiento: 87 %).

10 ¹H - RMN (δ ppm): 1.11 - 1.15 (1H, m), 1.40 - 1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 3.58 - 3.68 (2H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m);

Etapa (iv): Preparación del tert-butil 6-Azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato



15 Se añadió azida de sodio (7.30 gramos, 0.112 mol) a una solución de 6-metanosulfoniloximetil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (9.30 gramos, 0.039 mol, obtenido en la etapa anterior) y carbonato de potasio (11.00 gramos, 0.079 mol) en DMF (100 mL) a 10 °C. Luego, la masa de reacción se agitó durante la noche a RT y se vertió en agua fría (200 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con agua fría (150 mL), solución de salmuera (150 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 7 gramos (Rendimiento: 90 %).

20 ¹H - RMN (δ ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.53 (2H, m), 3.10 - 3.15 (1H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.39 (2H, m), 3.57 - 3.67 (2H, m);

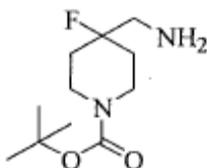
Etapa (v): Preparación del 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo

25 Una solución de 6-azidometil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (1.50 gramos, 0.006 mol, obtenida en la etapa anterior) en mezcla de THF (30 mL) y agua (3 mL) fue tratado con trifetilfosfina (2.1 gramos, 0.008 mol). La masa de reacción se agitó durante 36 horas a RT y se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: DCM (2: 8: 90) para proporcionar el compuesto base.

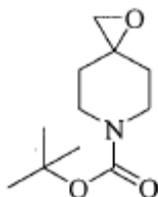
Peso: 1.20 gramos (Rendimiento: 90 %).

30 ¹H - RMN (δ ppm): 0.66 - 0.70 (1H, m), 0.95 - 0.99 (1H, t), 1.17 - 1.19 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.53 - 1.55 (2H, m), 2.67 - 2.69 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 7.73 (2H, bs); Masa (m/z): 213.3 (M+H)+.

Preparación 5: Preparación del 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Etapa (i): Preparación del 1-oxa-6-aza espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

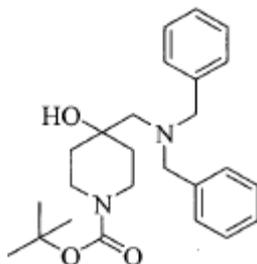


Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (13.3 gramos, 0.06 mol) a una solución agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 3.0 gramos, 0.126 mol) en THF (150 mL) a 10 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a RT y se agitó durante 2 horas más a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió luego a 10 °C y se añadió una solución de N-Boc piperidina-4-ona (10 gramos, 0.05 mol) en THF (50 mL) a la misma temperatura. Luego, la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a RT y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura y se inactivó en agua fría (300 mL) y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), solución de salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 7.1 gramos (Rendimiento: 66 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.47 (9H, s), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.76 - 1.83 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.70 - 3.73 (2H, m); Masa (m/z): 214.3 (M+H)+.

Etapa (ii): Preparación del 4-[(N,N-dibencilamino)metil]-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

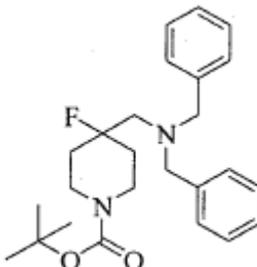


Se añadió dibencilamina (7.98 gramos, 0.04 mol) a una solución agitada de 1-oxa-6-aza espiro [2,5] octano-6-carboxilato de tert-butilo (7.86 gramos, 0.036 mol, obtenida en la etapa anterior) y TEA (11.19 gramos, 0.118 mol) en MeOH (100 mL) a RT. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a 75 °C y se agitó durante 38 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc:n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 7.1 gramos (Rendimiento: 46 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.43 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 2.92 (1H, s), 3.03 -3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m); Masa (m/z): 411.3 (M+H)+

Etapa (iii): Preparación del 4-[(N,N-dibencilamino)metil]-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (3.3 gramos, 0.02 mol) a una solución agitada de 4-[(N, N-dibencilamino) metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (7 gramos, 0.017 mol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (70 mL) a - 40 °C. Luego, la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a RT y se agitó durante la noche a la misma temperatura. La masa de reacción se inactivó en agua fría (100 mL). El pH de la masa se ajustó a ~ 9.5 usando amoníaco acuoso y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (75 mL), solución de salmuera (75 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se

concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto base

Peso: 4.35 gramos (Rendimiento: 61 %).

5 ^1H - RMN (δ ppm): 1.45 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m); Masa (m/z): 413.3 (M+H)+.

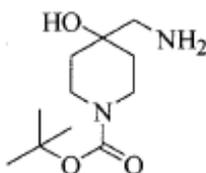
Etapa (iv): Preparación del 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

10 Se pasó gas hidrógeno a una solución agitada de 4-[(N, N-dibencilamino) metil]-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.37 gramos, 3.28 mmol, obtenido en la etapa anterior) e hidróxido de paladio 1.37 gramos, 50% p/p) en MeOH (30 mL) durante un período de 8 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.66 gramos (Rendimiento: 85 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.38 (9H, s), 1.44 - 1.71 (6H, m), 2.60 - 2.64 (2H, m), 2.95 - 3.04 (2H, m), 3.73 - 3.76 (2H, m); Masa (m/z): 233.2 (M+H)+.

15 Preparación 6: Preparación del 4-aminometil-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de t-butilo

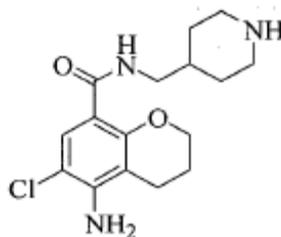


20 Se añadió 1-oxa-6-azaspiro [2,5] octano-6-carboxilato de tert-butilo (0.5 gramos, 2.34 mmol, obtenido en la etapa (i) de la preparación 5) a una solución de amoníaco metanólico (20 mL, 14.83% p/v) en RT. Luego, la masa de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente en un recipiente cerrado. La masa de reacción se concentró a vacío para obtener el compuesto base.

Peso: 0.41 gramos (Rendimiento: 76 %).

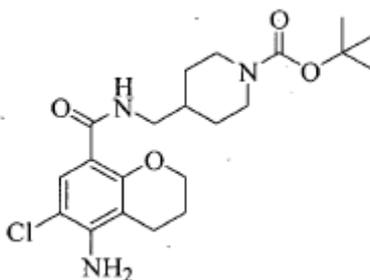
^1H - RMN (δ ppm): 1.35 - 1.69 (16H, m), 2.61 - 2.69 (2H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.81 - 3.90 (2H, m); Masa (m/z): 231.3 (M+H)+.

Preparación 7: Preparación del 5-amino-6-cloro-N-(4-piperidinilmetil)croman-8-carboxamida



25

Etapa (i): Preparación del 5-amino-6-cloro-N-[[1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil] croman-8-carboxamida



5 Se agitó una solución de ácido 5-amino-6-cloro-croman-8-carboxílico (0.40 gramos, 1.758 mmol, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (CDI) (0.427 gramos, 2.637 mmol) en DCM (15 mL) durante 2 horas a RT y se añadió una solución de 4-aminometil piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.45 gramos, 2.109 mmol) en DCM (10 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno y se lavó con agua fría (20 mL), solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (80: 20) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.595 gramos (Rendimiento: 79.9%).

10 ¹H - RMN (δ ppm): 1.21 - 1.29 (4H, m), 1.34 (9H, s), 1.51 - 1.70 (3H, m), 1.86 - 1.95 (2H, m), 2.41 - 2.46 (2H, m), 3.09 - 3.12 (2H, m), 3.86 -3.92 (2H, m), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.55 (2H, bs), 7.53 (1H, s), 7.91 - 7.94 (1H, t); Masa (m/z): 424.2 (M+H)⁺, 426.3 (M+H)⁺.

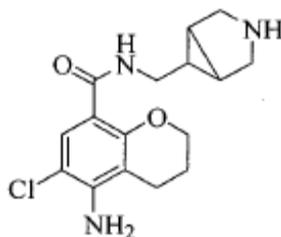
Etapa (ii): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-(4-piperidinilmetil)croman-8-carboxamida

15 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.508 gramos, 13.93 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1- (t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil} croman-8-carboxamida (0.59 gramos, 1.393 mmol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (20 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

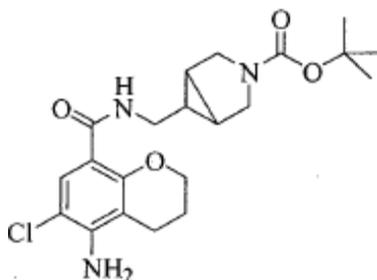
20 Peso: 0.425 gramos (Rendimiento: 95 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.20 - 1.30 (4H, m), 1.55 - 1.62 (3H, m), 1.91 - 1.98 (2H, m), 2.41 - 2.46 (3H, m), 2.91 - 2.99 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, m), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.55 (2H, bs), 7.54 (1H, s), 7.90 - 7.93 (1H, t); Masa (m/z): 324.2 (M+H)⁺, 326.3 (M+H)⁺.

Preparación 8: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamida



25 Etapa(i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}croman- 8-carboxamida



30 Una solución del ácido 5-amino-6-cloro-croman-8-carboxílico (2.80 gramos, 0.012 mol, obtenida en la preparación 1) y CDI (2.79 gramos, 0.017 mol) en DCM (280 mL) se agitó durante 2 horas a RT. Se añadió a RT una solución de 6-aminometil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (3.13 gramos, 0.013 mol, obtenida en la preparación 4) en DCM (30 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT. La masa de reacción se lavó con agua fría (50 mL), solución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y la fase orgánica se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc:n-hexano. (30: 70) para proporcionar el compuesto base.

35

Peso: 3.68 gramos (Rendimiento: 71.04 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.34 (9H, s), 1.43 - 1.55 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.44 - 2.49 (3H, m), 3.14 - 3.38 (6H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.57 (1H, s), 8.02 - 8.05 (1H, t); Masa (m/z): 422.2 (M+H)⁺, 424.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida

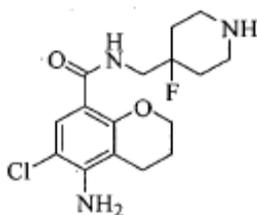
5 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (37% p/p, 3.18 gramos, 87.12 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida (3.68 gramos, 8.73 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (35 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua (45 mL), el pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de amoníaco y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (25 mL), solución de salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

10

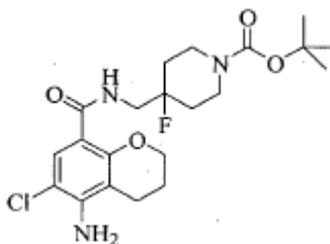
Peso: 2.7 gramos (Rendimiento: 96.42 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.22 - 1.30. (3H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.43 - 2.79 (6H, m), 3.12 - 3.15 (2H, m), 3.30 - 3.35 (1H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.60 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.95 - 7.98 (1H, t); Masa (m/z): 322.3 (M+H)⁺, 324.3 (M+H)⁺.

Preparación 9: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[(4-fluoro-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamida



15 Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida



20 Se agitó una solución del ácido 5-amino-6-cloro-croman-8-carboxílico (2 gramos, 87.91 mmol, obtenido en la preparación 1) y CDI (2.13 gramos, 13.18 mmol) en DCM (100 mL) durante 2 horas a RT. Luego se añadió una solución de 4-aminometil-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.44 gramos, 10.51 mmol, obtenido en la preparación 5) en DCM (20 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se lavó con agua fría (50 mL), solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: *n*-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto base.

25

Peso: 0.73 gramos (Rendimiento:47.16 %).

30 ^1H - RMN (δ ppm): 1.35 (9H, s), 1.49 - 1.66 (4H, m), 1.91 - 1.95 (2H, m), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.95 - 2.97 (2H, m), 3.46 - 3.53 (2H, m), 3.70 - 3.73 (2H, m), 4.16 - 4.18 (2H, m), 5.62 (2H, bs), 7.56 (1H, s), 7.99 - 8.02 (1H, t); Masa (m/z): 442.3 (M+H)⁺, 444.2 (M+H)⁺.

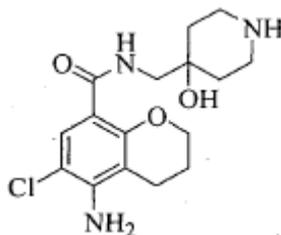
Etapa (ii): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[(4-fluoro-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamida

35 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (20% p/p, 1.51 gramos, 414.5 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil} croman-8-carboxamida (1.83 gramos, 41.44 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (30 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (35 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL), solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 1.40 gramos (Rendimiento: 99 %).

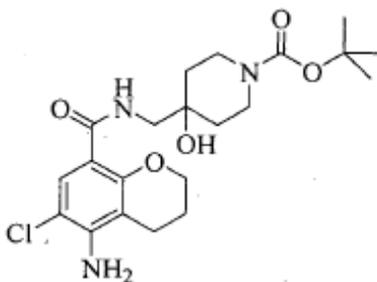
^1H - RMN (δ ppm): 1.56 - 1.70 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.42 - 2.49 (3H, m), 2.65 - 2.73 (4H, m), 3.45 - 3.53 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, m), 5.64 (2H, bs), 7.61 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t); Masa (m/z): 342.3 (M+H)⁺, 344.2 (M+H)⁺.

Preparación 10: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[(4-hidroxi-4-piperidinil) metil] croman-8-carboxamida



5

Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida



10 Se agitó una solución de ácido 5-amino-6-cloro croman-8-carboxílico (0.200 gramos, 0.878 mmol, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (CDI) (0.170 gramos, 1,054 mmol) en DCM (6 mL), durante 2 horas a RT. Luego, se añadió una solución de 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.222 gramos, 0.967 mmol) en DCM (4 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche a RT bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se lavó con agua fría (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc:n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto base.

15

Peso: 0.266 gramos (Rendimiento: 69 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.24 - 1.32 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.54 - 1.70 (2H, m), 1.87 - 1.95 (2H, m), 2.41 - 2.46 (2H, m), 3.09 - 3.13 (2H, m), 3.34 - 3.36 (2H, d), 3.86 - 3.94 (2H, m), 4.80 (1H, s), 5.56 (2H, bs), 7.54 (1H, s), 7.92 - 7.94 (1H, t); Masa (m/z): 440.1 (M+H)⁺, 442.3(M+H)⁺.

20 Etapa (ii): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[(4-hidroxi-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamida

25 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (30% p/p, 0.110 gramos, 3.026 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil] croman-8-carboxamida (0.266 gramos, 0.605 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (10 mL) a 10 °C y la masa de reacción se agitó durante 2 horas a RT. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando amoníaco acuoso y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

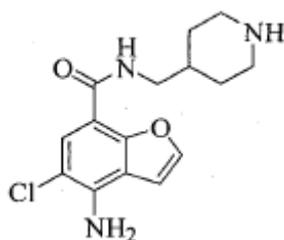
25

Peso: 0.178 gramos (Rendimiento: 87 %).

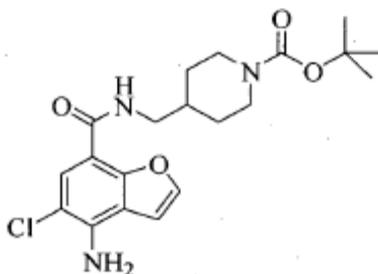
30 ^1H - RMN (δ ppm): 1.26 - 1.34 (4H, m), 1.57 - 1.69 (2H, m), 1.90 - 1.99 (2H, m), 2.45 - 2.52 (2H, m), 3.08 - 3.11 (3H, m), 3.38 - 3.41 (2H, d), 3.88 - 3.98 (2H, m), 4.75 (1H, s), 5.65 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.95 - 7.97 (1H, t); Masa (m/z): 340.1 (M+H)⁺, 342.4 (M+H)⁺.

30

Preparación 11: Preparación de la 4-amino-5-cloro-*N*-(4-piperidinilmetil) benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinilmetil]benzofuran-7-carboxamida



- 5 Una solución de ácido 4-amino-5-clorobenzofuran-7-carboxílico (0.50 gramos, 2.362 mmol, obtenido de la preparación 2) y CDI (0.421 gramos, 2.599 mmol) en DCM (3 mL) se agitó durante 2 horas a RT. Se añadió una solución de 4-aminometil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.658 gramos, 3.071 mmol) en DCM (2 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se lavó con agua fría (20 mL), solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por
- 10 cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.611 gramos (Rendimiento: 64.3%).

¹H - RMN (δ ppm): 0.98 - 1.07 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.71 - 1.75 (1H, m), 2.66 - 2.78 (2H, m), 3.18 - 3.21 (2H, m), 3.90 - 3.93 (2H, m), 6.41 (2H, bs), 7.24 - 7.25 (1H, d, J = 1.96 Hz), 7.58 (1H, s), 7.79 - 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, d, J = 2.00 Hz); Masa (m/z): 408.1 (M+H)⁺, 410.1 (M+H)⁺.

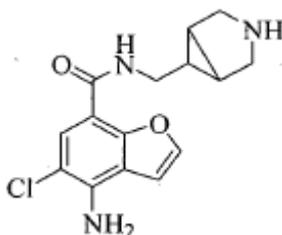
- 15 Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-4-cloro-N-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamida

- Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.273 gramos, 7.49 mmol) a una solución de 4-amino-5-cloro-N-[1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinilmetil] benzofuran-7-carboxamida (0.611 gramos, 1.498 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (20 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT, se concentró y la lechada se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando amoníaco acuoso y el producto se extrajo con DCM
- 20 (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

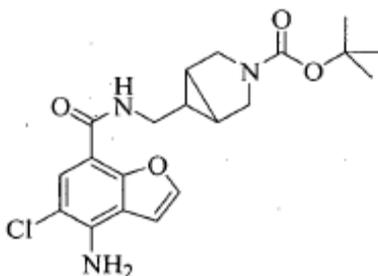
Peso: 0.415 gramos (Rendimiento: 90 %).

- 25 ¹H - RMN (δ ppm): 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.60 - 1.66 (3H, m), 2.42 - 2.48 (2H, m), 2.86 - 2.96 (3H, m), 3.16 - 3.19 (2H, m), 6.41 (2H, bs), 7.25 (1H, d, J = 1.77 Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 - 7.77 (1H, t), 7.92 (1H, d, J = 1.64 Hz); Masa (m/z): 308.4 (M+H)⁺, 310.0 (M+H)⁺.

Preparación 12: Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida



Se agitó una solución de ácido 4-amino-5-cloro benzofuran-7-carboxílico (0.095 gramos, 0.448 mmol, obtenido en la preparación 2) y CDI (0.080 gramos, 0.493 mmol) en THF seco (3 mL) durante 1 hora a RT. Luego se añadió una solución de 6-aminometil-3-aza bicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (0.095 gramos, 0.448 mmol, obtenido en la preparación 4) en THF seco (2 mL) a RT. La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua fría (15 mL), solución de salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc:n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto base.

10 Peso: 0.131 gramos (Rendimiento: 72 %).

¹H - RMN (δ ppm): 0.77 - 0.81 (1H, m), 1.18 - 1.19 (2H, m), 1.32 (9H, s), 3.18 - 3.21 (2H, m), 3.35 - 3.38 (2H, m), 6.40 (2H, bs), 7.22 - 7.23 (1H, d, J = 2.10 Hz), 7.57 (1H, s), 7.85 - 7.88 (1H, t), 7.89 - 7.90 (1H, d, J = 2.12 Hz); Masa (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.3 (M+H)⁺.

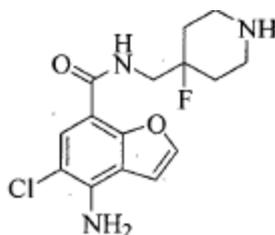
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil]benzofuran-7-carboxamida

15 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.053 gramos, 1.462 mmol) a una solución agitada de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil] benzofuran-7-carboxamida (0.118 gramos, 0.292 mmol, obtenido en la etapa anterior) en etanol (5 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de NH₃ y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

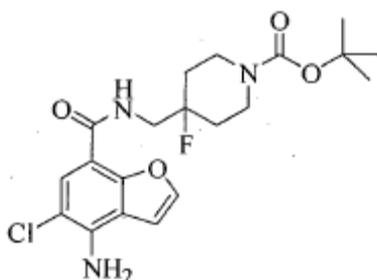
20 Peso: 0.075 gramos (Rendimiento: 84 %).

¹H - RMN (δ ppm): 0.98 - 1.03 (1H, m), 1.27 - 1.29 (2H, m), 1.46 - 1.49 (1H, m), 2.91 - 2.94 (2H, m), 3.03 - 3.06 (2H, m), 3.47 - 3.51 (2H, m), 6.42 (2H, bs), 7.25 - 7.26 (1H, d, J = 2.10 Hz), 7.59 (1H, s), 7.86 - 8.88 (1H, t), 7.91 - 7.92 (1H, d, J = 2.12 Hz); Masa (m/z): 306.2 (M+H)⁺, 308.4 (M+H)⁺.

Preparación 13: Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[4-fluoro-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil benzofuran- 7-carboxamida



30

5 A una solución de ácido 4-amino-5-cloro benzofuran-7-carboxílico (18.3 gramos, 0.0866 mol, obtenida en la preparación 2) en DMF (350 mL) se le añadió CDI (17.8 gramos, 0.109 mol) a RT y se agitó durante 8 horas. La TLC mostró ausencia de ácido. Se añadió gota a gota a la masa de reacción una solución de 4-aminometil-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (24.5 gramos, 0.105 mol, obtenida en la preparación 5) en DMF (50 mL) a la masa de reacción. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 18 horas a RT bajo atmósfera de nitrógeno y se vertió en 1800 mL de agua fría con hielo con agitación y se agitó durante 40 minutos. El sólido obtenido se filtró y se secó a vacío para obtener un compuesto en bruto (41.2 gramos), que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (45:55) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 29.8 gramos (Rendimiento: 81 %).

10 ^1H - RMN (δ ppm): 1.37 (9H, s), 1.53 - 1.77 (4H, m), 2.99 (2H, bs), 3.55 - 3.62 (2H, dd), 3.73 - 3.77 (2H, d), 6.49 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.80 - 7.83 (1H, t), 7.94 (1H, d); Masa (m/z): 426.3 (M+H)⁺, 428.3 (M+H)⁺.

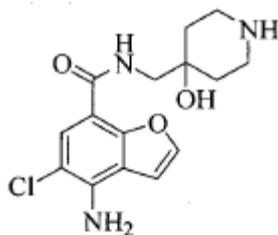
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida

15 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.541 mol) a una solución de 4-amino-5-cloro-N-[4-fluoro-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil] benzofuran-7-carboxamida (28.8 gramos, 0.0676 mol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (600 mL) a 10 °C. La solución clara se agitó adicionalmente durante 18 horas a RT bajo atmósfera de nitrógeno mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa se concentró a lo que se añadieron 400 mL de agua helada y se basificó a pH ~ 11 con amoníaco acuoso a 10 °C y el producto se extrajo con DCM (3 x 250 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 mL), solución de salmuera (500 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

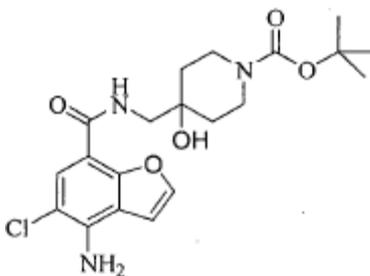
20 Peso: 19.5 gramos (Rendimiento: 89 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.48 - 1.67 (4H, m), 2.01 - 2.04 (1H, bs), 2.63 - 2.74 (4H, m), 3.52 - 3.58 (2H, dd), 6.49 (2H, s), 7.26 - 7.27 (1H, d; J = 2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 - 7.75 (1H, t), 7.95 (1H, d; J = 2 Hz); Masa (m/z): 326.1 (M+H)⁺, 328.2 (M+H)⁺.

Preparación 14: Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-(4-hidroxi-4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamida



25 Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil]benzofuran- 7-carboxamida



30 Una solución de ácido 4-amino-5-cloro benzofuran-7-carboxílico (0.050 gramos, 0.236 mmol, obtenido en la preparación 2) y CDI (0.042 gramos, 0.259 mmol) en DCM (3 mL) se agitó durante 2 horas a RT. Luego se añadió una solución de 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.081 gramos, 0.354 mmol, obtenido en la preparación 6) en DCM (2 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se lavó con agua fría (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc:n-hexano (70:30) para proporcionar el compuesto base.

35

Peso: 0.064 gramos (Rendimiento: 64 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.14 - 1.28 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.40 - 1.46 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, m), 3.34 - 3.36 (2H, d), 3.59 - 3.62 (2H, m), 4.79 (1H, s), 6.47 (2H, bs), 7.2 (1H, d, $J = 1.95$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.66 - 7.69 (1H, t), 7.95 (1H, d, $J = 1.83$ Hz); Masa (m/z): 424.2 (M+H)⁺, 426.3 (M+H)⁺.

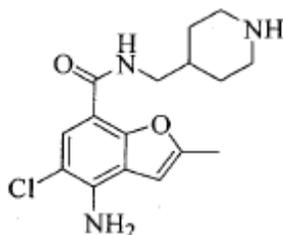
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-*N*-(4-hidroxi-4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamida

- 5 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (30% p/p, 0.027 gramos, 0.755 mmol) a una solución de 4-amino-5-cloro-*N*-[4-hidroxi-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-piperidinil metilo] benzofuran-7-carboxamida (0.064 gramos, 0.151 mmol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (10 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando amoníaco acuoso y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL)
- 10 y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

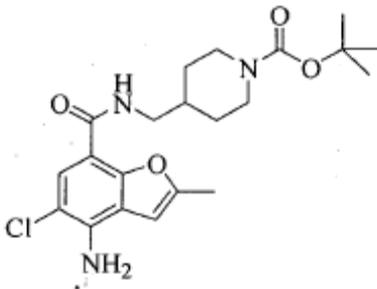
Peso: 0.040 gramos (Rendimiento: 83 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.66 - 1.69 (4H, m), 2.86 - 3.04 (4H, m), 3.49 - 3.53 (2H, m), 7.11 (1H, d; $J = 2.02$ Hz), 7.80 (2H, m); Masa (m/z): 324.2 (M+H)⁺, 326.2 (M+H)⁺.

- 15 Preparación 15: Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-[1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil]benzofuran-7-carboxamida



- 20 Se agitó una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico (0.300 gramos, 1.330 mmol, obtenido de la preparación 3) y CDI (0.323 gramos, 1.995 mmol) en DCM (6 mL) durante 2 horas a RT y se añadió una solución de 4-aminometil piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.341 gramos, 1.596 mmol) en DCM (4 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con agua fría (20 mL) y solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: *n*-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto base.
- 25

Peso: 0.560 gramos (Rendimiento: 100%).

- ^1H - RMN (δ ppm): 1.19 - 1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.75 - 1.78 (2H, m), 1.82 - 1.87 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.61 - 2.71 (2H, m), 2.43 - 2.48 (2H, m), 4.09 - 4.15 (2H, m), 4.52 (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.29 - 7.31 (1H, t), 7.95 (1H, s); Masa (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.3 (M+H)⁺.
- 30

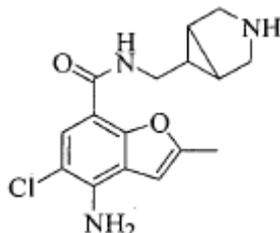
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamida

- Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.259 gramos, 7.11 mmol) a una solución de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-[1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil] benzofuran-7-carboxamida (0.60 gramos, 1.423 mmol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (20 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT y se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de amoníaco y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.
- 35

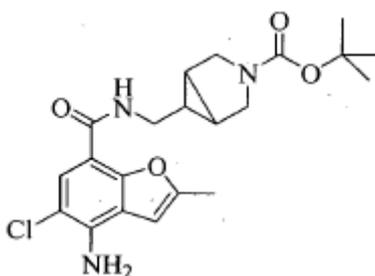
Peso: 0.450 gramos (Rendimiento: 98 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.60 - 1.66 (3H, m), 2.42 - 2.48 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.86 - 2.96 (3H, m), 3.16 - 3.19 (2H, m), 4.54 (2H, bs), 6.41 (1H, s), 7.31 - 7.33 (1H, t), 7.96 (1H, s); Masa (m/z): 322.4 (M+H)⁺, 324.4 (M+H)⁺.

5 Preparación 16: Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[(3-azabicyclo[3.1.0] hex-6-il)metil]benzofuran- 7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[(3-(tert-butoxicarbonil)-3 azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metil] benzofuran-7-carboxamida



10 Se agitó una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico (0.101 gramos, 0.447 mmol, obtenido de la preparación 3) y CDI (0.080 gramos, 0.492 mmol) en THF seco (3 mL) durante 1 hora a RT. Luego se añadió una solución de 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (0.095 gramos, 0.447 mmol, obtenida en la preparación 4) en DCM (2 mL) a RT. La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua fría (15 mL) y solución de salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (30: 70) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.151 gramos (Rendimiento: 80 %).

20 ^1H - RMN (δ ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.55 - 1.58 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.33 - 3.38 (2H, m), 3.51 - 3.64 (2H, m), (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.31 - 7.34 (1H, t), 7.95 (1H, s); Masa (m/z): 420.2 (M+H)⁺, 422.3 (M+H)⁺.

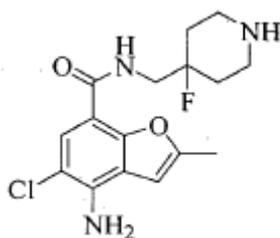
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il) metil]benzofuran-7-carboxamida

25 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.065 gramos, 1.798 mmol) a una solución agitada de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[(3-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il)metil] benzofuran -7-carboxamida (0.151 gramos, 0.359 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (15 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

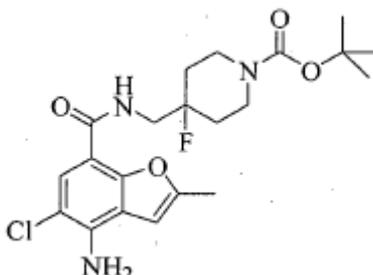
30 Peso: 0.089 gramos (Rendimiento: 77 %).

^1H - RMN (δ ppm): 0.98 - 1.03 (1H, m), 1.27 - 1.29 (2H, m), 1.46 - 1.49 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.91 - 2.94 (2H, m), 3.03 - 3.06 (2H, m), 3.47 - 3.51 (2H, m), 4.55 (2H, bs), 6.41 (1H, s), 7.34 - 7.35 (1H, t), 8.00 (1H, s); Masa (m/z): 320.2 (M+H)⁺, 322.2 (M+H)⁺.

35 Preparación 17: Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-fluoro-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamida

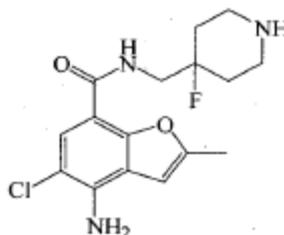


- 5 Se agitó una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico (0.100 gramos, 0.443 mmol, obtenido de la preparación 3) y CDI (0.079 gramos, 0.487 mmol) en DCM (3 mL) durante 2 horas a RT. Luego se añadió una solución de 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.123 gramos, 0.532 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (2 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. La masa de reacción se lavó con agua fría (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.188 gramos (Rendimiento: 97 %).

- 15 ¹H - RMN (δ ppm): 0.86 - 0.93 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59 - 1.74 (2H, m), 1.87 - 1.90 (2H, m), 2.23 - 2.29 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.11 - 3.16 (2H, m), 4.54 (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.50 - 7.52 (1H, t), 7.96 (1H, s); Masa (m/z): 440.2 (M+H)⁺, 442.3 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida

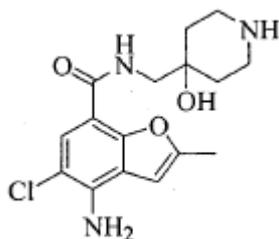


- 20 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23% p/p, 0.074 gramos, 2.047 mmol) a una solución de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-fluoro-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamida (0.180 gramos, 0.409 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (10 mL) a 10 °C: la masa de reacción se agitó durante la noche a RT, mientras se controlaba el progreso de la reacción TLC. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de NH₃ y el producto obtenido se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

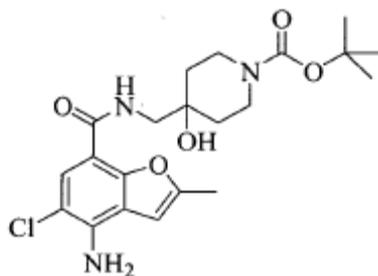
Peso: 0.140 gramos (Rendimiento: 100 %).

- 25 ¹H - RMN (δ ppm): 1.09 - 1.15 (2H, m), 1.64 - 1.70 (2H, m), 1.98 - 2.21 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.67 - 2.79 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 6.33 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.73 - 7.74 (1H, t); Masa (m/z): 340.2 (M+H)⁺, 342.2 (M+H)⁺.

- 30 Preparación 18: Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-hidroxi-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxi carbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamida



- 5 Se agitó una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxílico (0.100 gramos, 0.443 mmol, obtenido de la preparación 3) y CDI (0.093 gramos, 0.576 mmol) en DCM (3 mL) durante 2 horas a RT y se añadió una solución de 4-aminometil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.112 gramos, 0.487 mmol) en DCM (2 mL). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno y se lavó con agua fría (10 mL), solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró en vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando EtOAc: n-hexano (80:20) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.184 gramos (Rendimiento: 95 %).

- 15 ¹H - RMN (δ ppm): 1.35 (9H, s), 1.39 - 1.51 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.08 - 3.10 (2H, m), 3.33 - 3.35 (2H, m), 3.60 - 3.63 (2H, m), 4.80 (1H, s), 6.31 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 - 7.70 (1H, t); Masa (m/z): 438.4 (M+H)⁺, 440.1 (M+H)⁺.

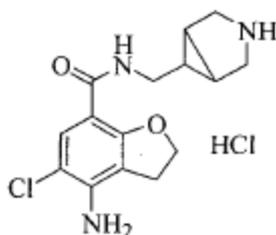
Etapa (ii): Preparación de la 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-hidroxi-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamida

- 20 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (30% p/p, 0.075 gramos, 2.05 mmol) a una solución de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil] benzofuran-7-carboxamida (0.180 gramos, 0.411 mmol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (5 mL) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a RT, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se disolvió en agua fría (15 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando una solución acuosa de NH₃ y el producto obtenido se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y solución de salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

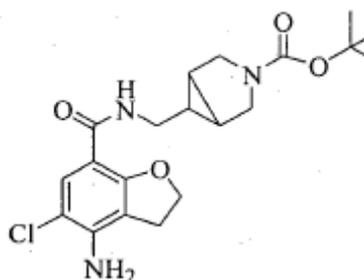
Peso: 0.134 gramos (Rendimiento: 97 %).

- 25 ¹H - RMN (δ ppm): 1.60 - 1.77 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.49 (2H, s), 2.96 - 3.10 (5H, m), 5.18 (1H, s), 6.35 (2H, bs), 6.88 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.77 - 7.80 (1H, t); Masa (m/z): 338.1 (M+H)⁺, 340.4 (M+H)⁺.

Preparación 19: Preparación del clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-N-[[1-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



5 A una solución agitada de ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (1.22 gramos, 5.71 mmol, preparado según el procedimiento descrito en Chem.Pharm.Bull. 1998, 46 (1), 42-52) en una mezcla de DCM (11.4 mL) y DMF (2.0 mL) enfriada a 0°C, se añadió diisopropiletilamina (1.48 mL, 8.56 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de 6-aminometil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato de tert-butilo (1.27 gramos, 5.99 mmol, obtenida en la preparación 4) en DCM (11.4 mL), lo que fue seguido por la adición de TBTU (2.01 gramos, 6.28 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a RT durante 16 horas, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. Peso: 2.45 gramos

¹H - RMN (δ ppm): 0.95 - 0.96 (m, 1H), 1.45 - 1.50 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.20 - 3.30 (1H, m), 3.30 - 3.40 (2H, m), 3.40 - 3.50 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.27 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, bs), 7.85 (1H, s); Masa (m/z): 408.1, 410.2 (M+H)+.

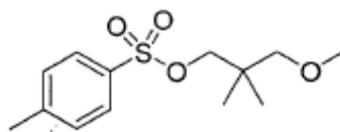
15 Etapa (ii): Preparación del clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

20 A una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (452.0 mg, 1.11 mmol, obtenida en la etapa anterior) en isopropanol (1.1 mL), enfriada a 0 °C, se añadió una solución de HCl seco en isopropanol (3M, 6 mL). La masa de reacción se calentó gradualmente a RT y, después de agitar durante 16 horas, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa en bruto se trituró con éter para obtener el producto como un sólido de color blanco.

Peso: 337.3 mg (Rendimiento: 88 %).

25 ¹H - RMN (δ ppm): 1.16 - 1.26 (1H, m), 1.65 - 1.72 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.10 - 3.38 (6H, m), 4.71 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.83 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, bs), 8.85 (1H, bs), 9.49 (1H, bs). Masa (m/z): 308.2, 310.2 (M+H)+.

Preparación 20: Preparación del 2,2-dimetil-3-metoxi propil tolueno-4-sulfonato



Etapa (i): Preparación del 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-ol



30 Se añadió gota a gota una solución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (10 gramos, 0.096 mol) en THF (40 mL) a una solución agitada de NaH (60%, 3.84 gramos, 0.160 mol) en THF (60 mL) a 0 °C. Luego, la masa de reacción se calentó lentamente a 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se añadió yoduro de metilo (15 gramos, 0.105 mol). La masa de reacción se agitó durante la noche (20 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno y se vertió en agua fría (100 mL) y el producto obtenido se extrajo con éter dietílico (DEE) (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y solución de salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando MeOH: CHCl₃ (1.5: 98.5) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 6.5 gramos (Rendimiento: 57.52 %).

¹H - RMN (δ ppm): 0.90 (6H, s), 2.66 - 2.68 (1H, t), 3.23 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.42 - 3.43 (2H, d); Masa (m/z): 119.4 (M+H)+.

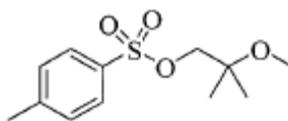
Etapa (ii): Preparación del 2,2-dimetil-3-metoxi propil tolueno-4-sulfonato

5 Se añadió cloruro de p-tolueno sulfonilo (3.74 gramos, 0.019 mol) a una solución agitada de 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-ol (2.0 gramos, 0.160 mol, obtenido en la etapa anterior) en piridina (60 mL) en porciones a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche (20 horas) a RT en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en una solución 1N enfriada de HCl acuoso (60 mL) y el producto se extrajo con DEE (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (40 mL), solución de salmuera (40 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base

10 Peso: 4.25 gramos (Rendimiento: 92.19 %).

¹H - RMN (δ ppm): 0.87 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.22 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, d, J = 8.00 Hz), 7.77 - 7.79 (2H, d, J = 8.00 Hz); Masa (m/z): 273.2 (M+H)+.

Preparación 21: Preparación del 2-metoxi-2-metil propil tolueno-4-sulfonato



15 Etapa (i): Preparación del 2-metoxi-2-metil propan-1-ol



20 Una solución de óxido de isobutileno (1.0 gramos, 13.888 mmol) y cloruro de indio (0.61 gramos, 2.757 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C, durante 5 horas mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.18 gramos (Rendimiento: 12.5 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.16 (6H, s), 1.94 - 1.97 (1H, t), 3.23 (3H, s), 3.42 - 3.44 (2H, d); Masa (m/z): 105.1 (M+H)+.

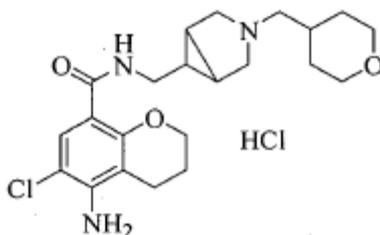
Etapa (ii): Preparación del 2-metoxi-2-metil propil tolueno-4-sulfonato

25 Se añadió cloruro de p-tolueno sulfonilo (0.36 gramos, 1.889 mmol) a una solución agitada de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol (0.18 gramos, 1.73 mmol, obtenido en la etapa anterior) en piridina (2 mL) en porciones a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante 48 horas a RT bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en HCl acuoso 1 N enfriado (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base.

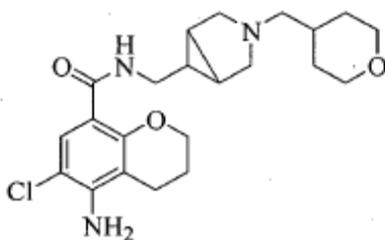
30 Peso: 0.26 gramos (Rendimiento: 12.5 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.13 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, d, J = 8.00 Hz), 7.79 - 7.81 (2H, d, J = 8.00 Hz); Masa (m/z): 259.2 (M+H)+.

35 Ejemplo 1: Preparación del clorhidrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6- il]metil]croman-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida



5 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida (7.4 gramos, 0.023 mol, obtenida en la preparación 8) y tetrahydro piran-4-carboxaldehído (3.14 gramos, 0.027 mol) en dicloroetano (DCE) (200 mL) se enfrió a 10 °C y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (9.75 gramos, 0.046 mol). La masa de reacción se agitó durante la noche a RT. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en agua (100 mL). El pH de la masa resultante se ajustó a ~ 9.5 con una solución acuosa de NH₃ y se separaron ambas capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5: 2: 97.5) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 7.4 gramos (Rendimiento: 77 %).

15 ¹H - RMN (δ ppm): 1.04 - 1.20 (2H, m), 1.21 - 1.29 (3H, m), 1.51 - 1.58 (3H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.16 - 2.22 (4H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.87 - 2.89 (2H, d), 3.05 - 3.08 (2H, t), 3.19 - 3.25 (2H, t), 3.75 - 3.79 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masa (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

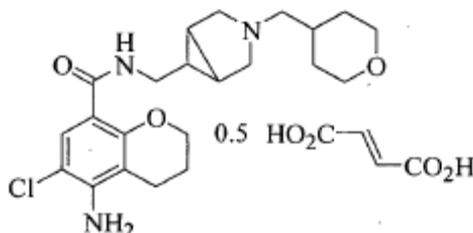
Etapa (ii): Preparación del clorhidrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida

20 Se añadió cloruro de hidrógeno metanólico (20% p/p, 0.22 gramos, 6.02 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida (1.0 gramos, 2.38 mmol, obtenido en la etapa anterior) en éter dietílico (DEE) (40 mL) y MeOH (5 mL) a RT. La masa de reacción se calentó a 40 °C con agitación y se añadió MeOH (5 mL) para obtener una solución clara. La masa clara obtenida se agitó adicionalmente durante 2 horas a 40°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante la noche a RT y la masa sólida resultante se filtró a vacío. La masa sólida, obtenida de este modo, se lavó con DEE enfriada (20 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.86 gramos (Rendimiento: 79.6 %).

30 ¹H - RMN (δ ppm): 1.14 - 1.17 (2H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.31 - 2.48 (2H, m), 2.68 - 2.82 (1H, m), 2.87 - 2.92 (1H, m), 2.97 - 3.11 (2H, m), 3.13 - 3.15 (2H, m), 3.21 - 3.26 (4H, m), 3.62 - 3.65 (2H, m), 3.78 - 3.90 (2H, m), 4.18 - 4.19 (2H, m), 5.62 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 8.09 - 8.12 (1H, t), 9.50 (1H, bs); Masa (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación del hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida



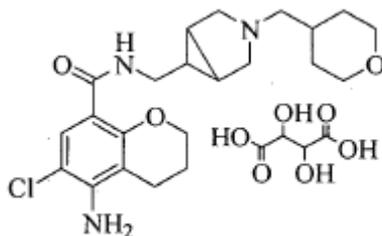
35 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida (2 gramos, 4.76 mmol, obtenida en la etapa (i) del ejemplo 1) en DEE (80 ml) y etanol (20 ml) se calentó a 40°C con agitación durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución de ácido fumárico (0.387 gramos, 3.33 mmol) en etanol (4 mL) a 40 °C. Durante la adición se obtuvo una solución clara. Una vez completada la adición (~ 10 minutos), la masa se agitó adicionalmente durante 10 minutos a 40 °C, durante la agitación se observó la formación de sólidos. La masa se dejó enfriar a RT y se agitó durante la noche a la misma temperatura, los sólidos

resultantes se filtraron al vacío. La masa sólida, obtenida de este modo, se lavó con DEE enfriada (20 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto base.

Peso: 1.85 gramos (Rendimiento: 81.4 %).

- 5 ^1H - RMN (δ ppm): 0.98 - 1.07 (2H, m), 1.28 - 1.29 (1H, m), 1.52 - 1.58 (3H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.21 - 2.24 (4H, m), 2.44 - 2.45 (2H, m), 2.91 - 2.93 (2H, m), 3.05 - 3.09 (2H, m), 3.19 - 3.25 (4H, m), 3.75 - 3.79 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masa (m/z): 420.4 (M+H)⁺, 422.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida



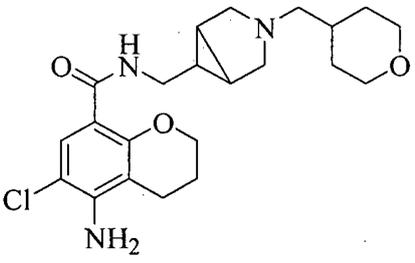
- 10 Se añadió una solución de ácido L (+)-tartárico (0.212 gramos, 1.42 mmol) en 5 mL de MeOH a una solución agitada de 5- amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida (0.6 gramos, 1.43 mmol, obtenida en la etapa (i) del ejemplo 1) en MeOH (15 mL). La masa clara obtenida se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró con DEE (20 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto base.

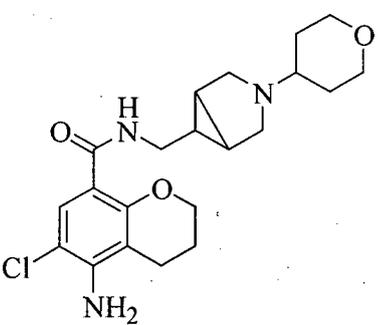
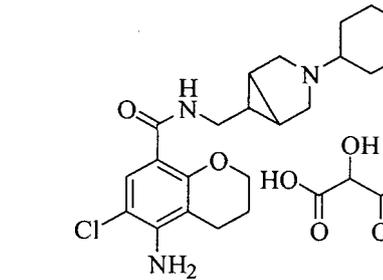
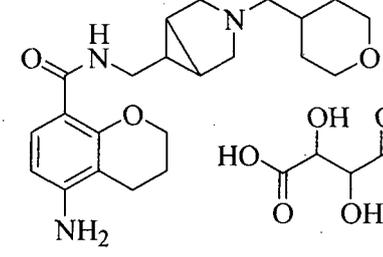
- 15 Rendimiento: 0.79 gramos (97.9 %).

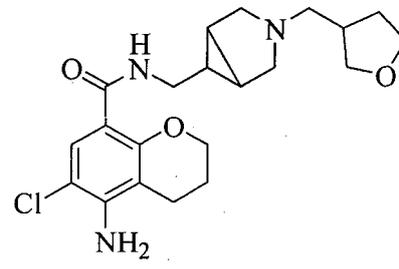
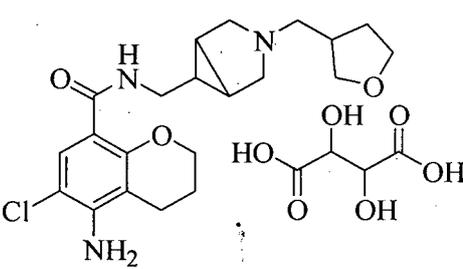
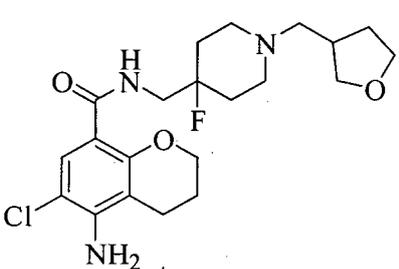
^1H - RMN (δ ppm): 1.25 - 1.36 (4H, m), 1.49 - 1.51 (1H, m), 1.66 - 1.76 (2H, m), 1.86 - 1.88 (2H, m), 2.04 - 2.06 (1H, m), 2.07 - 2.09 (2H, m), 2.51 - 2.55 (2H, t), 2.98 - 3.00 (2H, d), 3.37 - 3.46 (4H, m), 3.48 - 3.55 (2H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.25 - 4.28 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.71 (1H, s), 8.40 - 8.43 (1H, t);

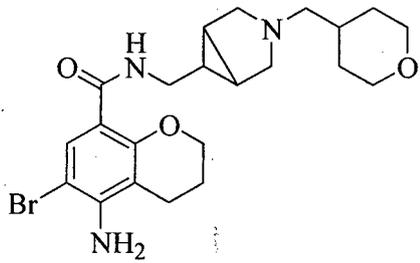
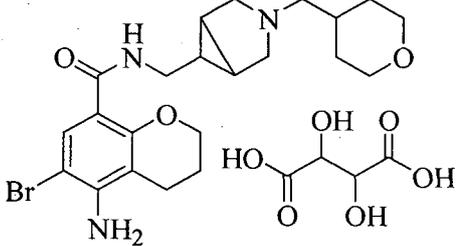
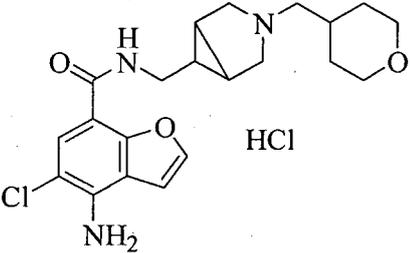
Masa (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

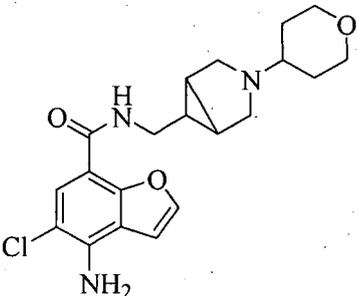
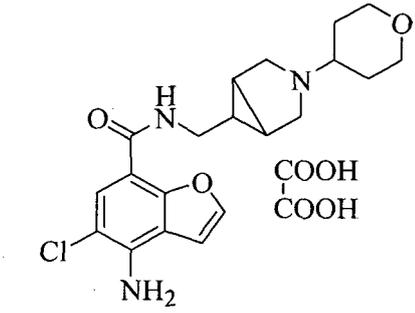
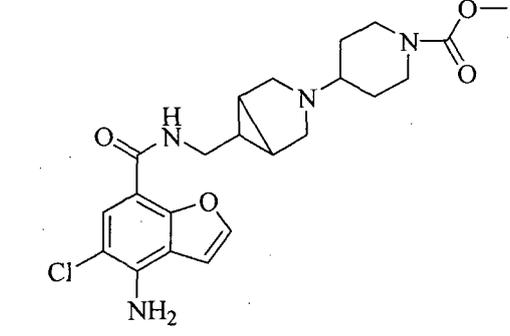
- 20 Ejemplos 4 a 29: Los compuestos de los ejemplos 4 a 29 se prepararon siguiendo los procedimientos experimentales descritos en los ejemplos 1 a 3 dados anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

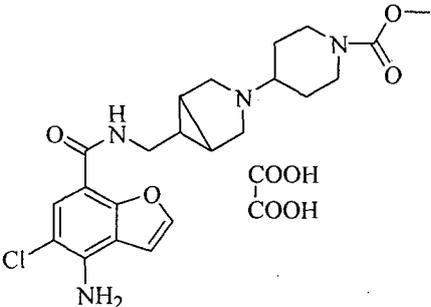
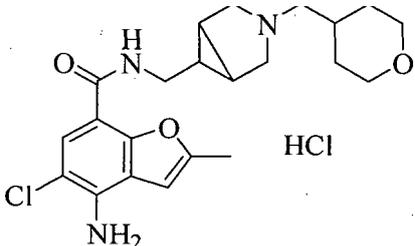
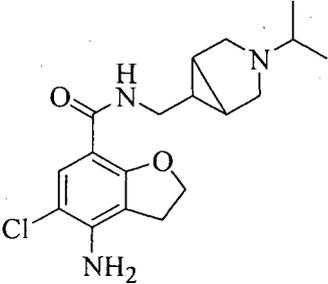
Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
4.	5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida 	^1H - RMN (δ ppm): 1.22 - 1.30 (4H, m), 1.51 1.54 (4H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.16 - 2.18 (4H, m), 2.44 - 2.48 (2H, m), 2.88 - 2.90 (2H, m), 3.05, 3.08, (2H, m), 3.19 - 3.25 (2H, m), 3.75 - 3.82 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.97, - 8.00 (1H, t); Masa (m/z): 420.3 (M+H) ⁺ , 422.4 (M+H) ⁺ .
	5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-	^1H - RMN (δ ppm): 1.29 - 1.34 (2H, m), 1.37 - 1.41 (1H, m), 1.66 - 1.71 (3H, m), 1.94 - 1.96 (3H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.51 - 2.54 (2H, m),

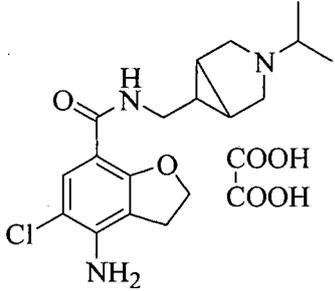
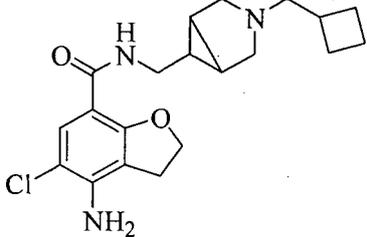
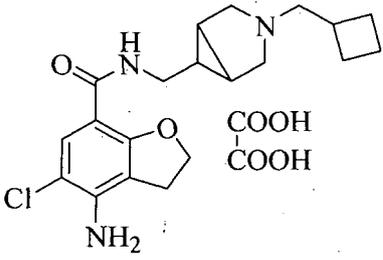
5.	<p>il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida</p> 	<p>3.05 - 3.15 (3H, m), 3.20 - 3.50 (4H, m), 3.58 - 3.81 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, s), 7.59 (1H, s), 8.01 - 8.04 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p>
6.	<p>L(+)-tarttrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.21 - 1.29 (3H, m), 1.36 - 1.40 (2H, m), 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.81 - 1.90 (2H, m), 1.96 - 1.99 (2H, m), 2.07 - 2.10 (2H, m), 3.31 - 3.40 (3H, m), 3.42 - 3.51 (2H, m), 3.54 - 3.67 (2H, m), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.45 (2H, s), 7.72 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p>
7.	<p>L(+)-tarttrato de 5-amino-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.26 - 1.35 (4H, m), 1.38 - 1.48 (1H, m), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.85 - 1.99 (4H, m), 2.02 - 2.08 (2H, m), 2.46 - 2.49 (2H, t), 3.03 - 3.11 (3H, m), 3.36 - 3.42 (2H, t), 3.64 - 3.73 (2H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.23 - 4.26 (2H, t), 4.50 (2H, s), 6.30 - 6.32 (1H, d; J = 8.64 Hz), 7.58 7.60 (1H, d, J = 8.62 Hz);</p> <p>Masa (m/z): 386.4 (M+H)⁺.</p>
	<p>(R,S) 5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]</p>	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.42 - 1.45 (2H, m), 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.18 - 2.22 (2H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.71 - 2.81 (1H, m), 2.89 - 2.94 (2H, m), 3.07 - 3.09 (2H, t), 3.41 - 3.49 (1H, m), 3.52 - 3.56 (2H,</p>

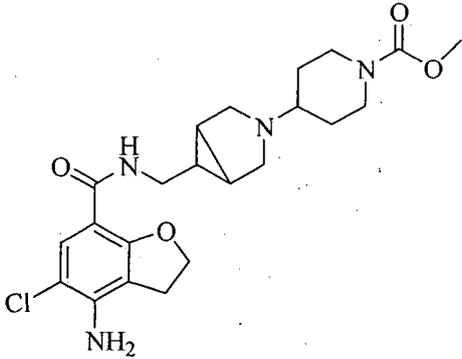
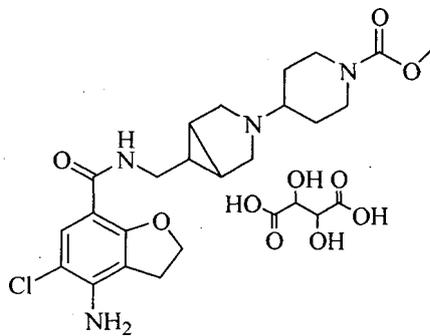
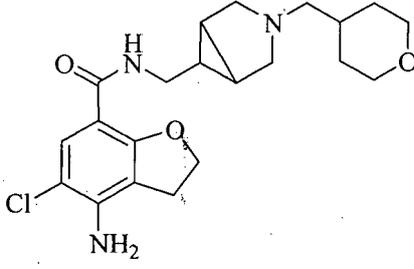
8.	<p>metil)croman-8-carboxamida</p> 	<p>m), 3.64 - 3.72 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.98 - 8.00 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 406.4 (M+H)⁺, 408.3 (M+H)⁺.</p>
9.	<p>L(+)-tartrato de (R,S) 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahydro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil)croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.62 - 1.67 (1H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.14 - 2.17 (1H, m), 2.52 - 2.57 (3H, m), 3.01 - 3.09 (4H, m), 3.40 - 3.55 (4H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.64 - 3.75 (2H, m), 3.82 - 3.90 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.73 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 406.4 (M+H)⁺, 408.6 (M+H)⁺.</p>
10.	<p>5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahydro-3-furanilmetil)-4-piperidinil] metil)croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.47 - 1.50 (1H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 1.87 - 1.97 (4H, m), 2.12 - 2.24 (4H, m), 2.37 - 2.46 (3H, m), 2.48 - 2.66 (2H, m), 3.46 - 3.58 (3H, m), 3.65 - 3.70 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 5.66 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.01 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 426.2 (M+H)⁺, 428.3 (M+H)⁺.</p>

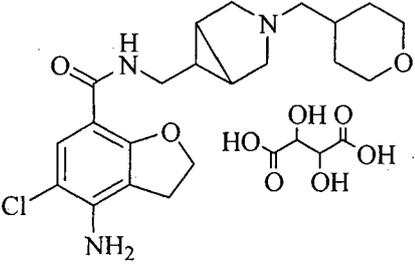
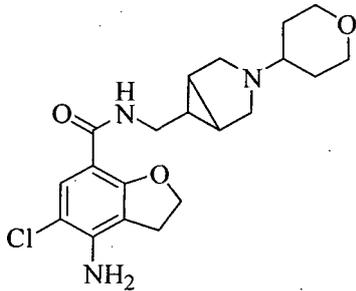
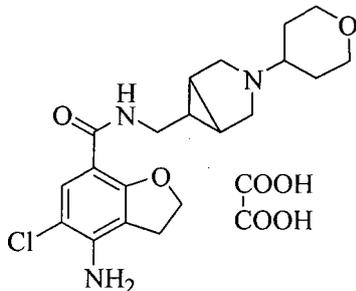
11.	<p>5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.21 - 1.27 (2H, m), 1.49 - 1.62 (4H, m), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.91 - 1.93 (2H, m), 2.09 - 2.21 (3H, m), 2.42 - 2.50 (2H, m), 2.79 - 2.87 (2H, m), 2.91 - 3.04 (1H, m), 3.06 - 3.12 (2H, m), 3.23 - 3.27 (3H, m), 3.69 - 3.76 (2H, m), 4.16 - 4.18 (2H, t), 5.49 (2H, bs), 7.71 (1H, s), 7.96 - 7.99 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 464.1 (M+H)⁺, 466.1 (M+H)⁺.</p>
12.	<p>L(+)-tartrato de 5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.26 - 1.35 (2H, m), 1.42 - 1.48 (1H, m), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.82 - 1.98 (3H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.52 - 2.55 (2H, t), 2.99 - 3.01 (2H, d), 3.12 - 3.32 (4H, m), 3.36 - 3.45 (4H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.24 - 4.26 (2H, t), 4.44 (2H, s), 7.87 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 464.1 (M+H)⁺, 466.0 (M+H)⁺.</p>
13.	<p>Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.11 - 1.22 (3H, m), 1.59 - 1.63 (3H, m), 1.78 (2H, s), 1.87 (1H, s), 2.97 - 3.00 (2H, t), 3.15 - 3.29 (5H, m), 3.63 - 3.67 (2H, m), 3.79 - 3.82 (2H, m), 6.47 (2H, bs), 7.26 - 7.27 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.91 - 7.92 (1H, m), 7.98 - 8.00 (1H, t), 9.1 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 404.1 (M+H)⁺, 406.1 (M+H)⁺.</p>

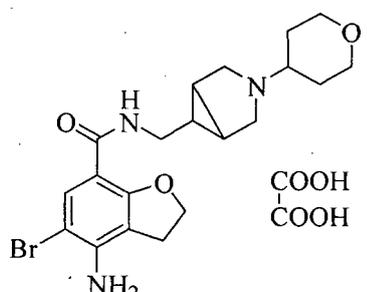
14	<p>4-Amino-5-cloro-N-([3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil) benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 - 1.80 (m, 7H), 2.40 - 2.60 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.31 - 3.43 (6H, m), 3.97 (2H, d, J = 11.4 Hz), 4.64 (2H, bs), 6.78 (1H, s), 7.34 (1H, bs), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 390.1 (M+H)⁺, 391.9 (M+H)⁺.</p>
15.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-([3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil) benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): δ 1.20 - 1.30 (2H, m), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.60 - 1.75 (2H, m), 1.75 - 1.88 (4H, m), 3.10 - 3.30 (5H, m), 3.50 - 3.65 (2H, m), 3.82 - 3.92 (2H, m), 6.46 (2H, bs), 7.26 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.95 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 390.2 (M+H)⁺, 392.0 (M+H)⁺.</p>
16.	<p>4-Amino-5-cloro-N-([3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.50 (3H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.70 - 1.83 (2H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.32 - 2.45 (2H, m), 2.33 - 2.98 (2H, m), 3.02 - 3.20 (2H, m), 3.36 - 3.45 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.85 - 4.05 (2H, m), 4.64 (2H, bs), 6.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.31 (1H, bs), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.04 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 447.1 (M+H)⁺, 449.1 (M+H)⁺.</p>

17.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): δ 1.32 - 1.45 (3H, m), 1.70 - 1.80 (2H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.65 - 2.85 (2H, m), 3.00 - 3.25 (5H, m), 3.40 - 3.55 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.90 - 4.0 (2H, m), 6.45 (2H, bs), 7.21 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.59 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.96 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 447.3 (M+H)⁺, 449.2 (M+H)⁺.</p>
18.	<p>Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.06 - 1.19 (2H, m), 1.59 - 1.65 (4H, m), 1.76 - 1.79 (2H, m), 1.85 - 1.86 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.94 - 2.97 (2H, m), 3.16 - 3.26 (5H, m), 3.60 - 3.64 (2H, m), 3.76 - 3.79 (2H, m), 6.28 (2H, bs), 6.81 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.88 - 7.91 (1H, t), 9.44 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 418.3 (M+H)⁺, 420.3(M+H)⁺.</p>
19.	<p>4-Amino-5-cloro-N-[(3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.32 - 1.43 (3H, m), 2.37 (2H, d, J = 9.3 Hz), 3.00 - 3.10 (4H, m), 3.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.78 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.86 (1H, s).</p> <p>Masa (m/z): 350.3 (M+H)⁺, 352.4 (M+H)⁺.</p>

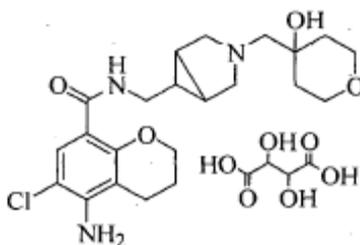
20.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-isopropil-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7- carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): δ 1.14 (6H, s), 1.30-1.40 (1H, m), 1.70 - 1.78 (2H, m), 3.0 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.15 - 3.35 (3H, m.), 3.30 - 3.55 (2H, m), 4.68 (2H, t, J = 8.6 Hz.), 5.85 (2H, bs), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 350.3 (M+H)⁺, 352.4 (M+H)⁺.</p>
21.	<p>4-Amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(ciclobutil metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.38 (2H, m), 1.38 - 1.45 (1H, m), 1.62 - 1.72 (4H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.43-2.48 (2H, m), 3.02 (2H, d, 8.8 Hz), 3.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.27 (2H, bs), 4.82 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, bs), 7.90 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 376.3 (M+H)⁺, 378.2 (M+H)⁺.</p>
22.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): δ 1.38 - 1.48 (1H, m), 1.65 - 1.80 (4H, m), 1.80 - 1.90 (1H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.47 - 2.60 (1H, m), 3.00 - 3.25 (8H, m), 3.35 - 3.50 (2H, m), 4.72 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.90 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 376.3 (M+H)⁺, 378.2 (M+H)⁺.</p>

23.	<p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 - 1.40 (3H, m), 1.57 - 1.60 (2H, m), 1.68 - 1.78 (2H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 2.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.88 - 2.88 (2H, m), 3.02 - 3.12 (4H, m), 3.23 - 3.33 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.82 - 4.0 (2H, m), 4.24 (2H, bs), 4.78 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (1H, bs), 7.86 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 449.2 (M+H)⁺, 451.0 (M+H)⁺.</p>
24.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): δ 1.18 - 1.32 (3H, m), 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.72 - 1.82 (2H, m), 2.40 - 2.60 (3H, m), 2.78 - 2.90 (2H, m), 3.00 - 3.15 (4H, m), 3.30 - 3.50 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.76 - 3.88 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.72 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.87 (2H, bs), 7.46 (1H, s), 7.53 (1H, bs); Masa (m/z): 449.2 (M+H)⁺, 451.1 (M+H)⁺.</p>
25.	<p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.18 - 1.32 (2H, m), 1.35 - 1.46 (3H, m), 1.60 - 1.70 (3H, m), 2.25 - 2.35 (4H, m), 3.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.93 - 4.01 (2H, m), 4.27 (2H, bs), 4.83 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, bs), 7.91 (1H, s). Masa (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p>

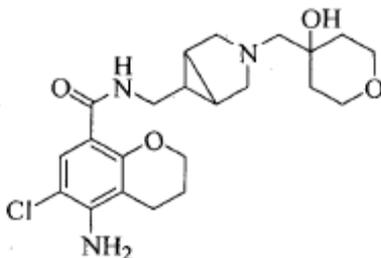
26.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): δ 0.95 - 1.10 (2H, m), 1.25 - 1.32 (1H, m), 1.33 - 1.42 (2H, m), 1.47 - 1.55 (2H, m), 1.55 - 1.70 (1H, m), 2.28 - 2.50 (4H, m), 2.99 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.30 - 3.50 (4H, m), 3.76 (2H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.68 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.84 (2H, bs), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.2 (M+H)⁺.</p>
27.	<p>4-Amino-5-cloro-N-{{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 - 1.35 (1H, m), 1.38 - 1.45 (2H, m), 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.70 - 1.80 (2H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.40 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.02 - 3.18 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.40 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.92 - 4.0 (2H, m), 4.27 (2H, bs), 4.82 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, bs), 7.90 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 392.3 (M+H)⁺, 394.1 (M+H)⁺.</p>
28.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): δ 1.30 - 1.40 (1H, m), 1.50 - 1.62 (2H, m), 1.70 - 1.90 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.10 - 3.35 (9H, m), 3.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 4.72 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.90 (2H, bs), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 392.3 (M+H)⁺, 394.1 (M+H)⁺.</p>

29.	<p>Oxalato de 4-amino-5-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): δ 1.30 - 1.40 (1H, m), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.88 (2H, m), 2.98 - 3.28 (9H, m), 3.35 - 3.55 (2H, m), 3.83 - 3.92 (2H, m), 4.70 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.83 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.61 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 438.1 (M+H)⁺, 436.1 (M+H)⁺.</p>
-----	--	--

Ejemplo 30: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida



- 5 Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida



10 Se agitó una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il] metil} croman-8-carboxamida (100 mg, 0.307 mmol, obtenida en la preparación 8), 1,6-dioxo espiro [2,5] octano (71 mg, 0,622 mmol) y TEA (95 mg, 0.940 mol) en MeOH (10 mL) durante la noche a 78°C, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró y la masa residual en bruto, obtenida de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando MeOH: TEA: CHCl₃ (5: 2: 93) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 85 mg (Rendimiento: 62.5 %).

15 ^1H - RMN (δ ppm): 1.15 - 1.35 (6H, m), 1.42 - 1.52 (2H, m), 1.93 - 2.21 (2H, m), 2.29 - 2.46 (5H, m), 2.97 - 3.05 (4H, m), 3.50 - 3.53 (4H, m), 4.00 (1H, s), 4.17 - 4.19 (2H, m), 5.57 (2H, bs), 7.56 (1H, s), 7.97 - 8.01 (1H, t); Masa (m/z): 436.4 (M+H)⁺, 438.4 (M+H)⁺.

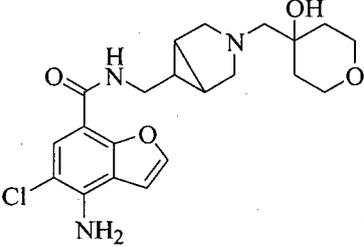
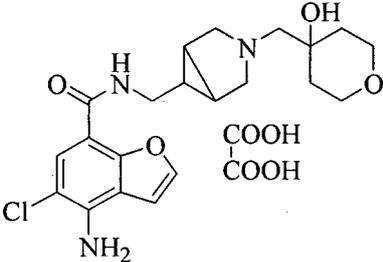
20 Etapa (ii): Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida

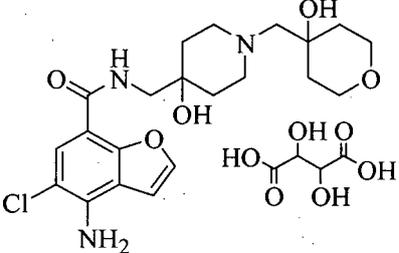
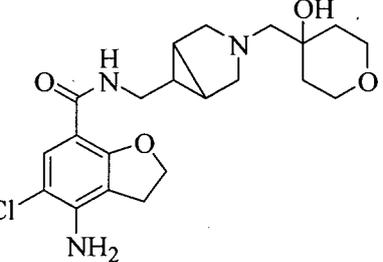
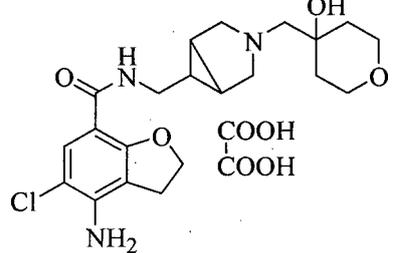
5 Se añadió una solución clara de ácido L (+)-tartárico (27.5 mg, 0.183 mmol) en 2 mL de MeOH a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahydro-2H) piran-4-ilmetil]-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il] metil} croman-8-carboxamida (80 mg, 0.183 mmol, obtenida en la etapa anterior) en MeOH (20 mL) a RT. La masa clara se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con DEE (2 x 5 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto base.

Peso: 96.7 mg (Rendimiento: 89.9 %).

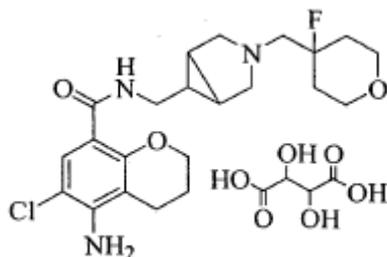
10 ^1H - RMN (δ ppm): 1.52 - 1.58 (3H, m), 1.61 - 1.68 (2H, m), 1.81 - 1.84 (2H, m), 2.05 - 2.08 (2H, m), 2.51 - 2.54 (2H, t), 3.03 - 3.04 (2H, m), 3.11 - 3.14 (1H, m), 3.28 - 3.32 (2H, m), 3.39 - 3.46 (4H, m), 3.70 - 3.75 (4H, m), 4.24 - 4.27 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.71 (1H, s). Masa (m/z): 436.4 (M+H)⁺, 438.4 (M+H)⁺.

Ejemplos 31 a 35: Los compuestos de los ejemplos 31 a 35 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 30 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

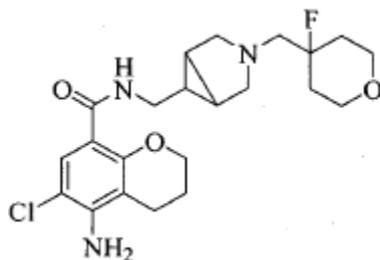
Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
31.	4-Amino-5-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahydro- 2H- piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida 	^1H - RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.40 - 1.60 (7H, m), 2.40 - 2.50 (2H, m), 2.60 - 2.70 (2H, m), 3.08 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.64 (2H, bs), 6.79 (1H, s), 7.31 (1H, bs), 7.66 (1H, s), 8.05 (1H, s); Masa (m/z): 420.0 (M+H) ⁺ , 422.0 (M+H) ⁺ .
32.	Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahydro- 2H- piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6- il]metil]benzofuran-7- carboxamida 	^1H - RMN (δ ppm): 1.40 - 1.62 (5H, m), 1.65 - 1.76 (2H, m), 2.90 - 3.0 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.53 - 3.63 (4H, m), 6.45 (2H, bs), 7.26 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.92 (2H, bs); Masa (m/z): 420.1 (M+H) ⁺ , 422.2 (M+H) ⁺ .

33.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil] metil}benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.41 - 1.55 (4H, m), 1.73 - 1.79 (2H, m), 2.66 - 2.69 (2H, m), 2.74 - 2.89 (4H, m), 3.15 (2H, s), 3.26 - 3.38 (4H, m), 3.57 - 3.62 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.49 (2H, bs), 7.28 - 7.29 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 - 7.75 (1H, t), 7.94 - 7.95 (1H, m);</p> <p>Masa (m/z): 438.4 (M+H)⁺, 440.2 (M+H)⁺.</p>
34.	<p>4-Amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.40 (1H, m), 1.40 - 1.45 (2H, m), 1.52 - 1.68 (4H, m), 2.42 (2H, s), 2.62 (2H, d, J = 8.3 Hz), 3.03 - 3.12 (4H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.25 (2H, bs), 4.80 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.37 (1H, bs), 7.86 (1H, s).</p> <p>Masa (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.1 (M+H)⁺.</p>
35.	<p>Oxalato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.35 - 1.65 (7H, m), 2.50 (2H, s), 2.80 - 2.90 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.55 - 3.68 (6H, m), 4.72 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.89 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.1 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 36: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida



Etapa (i) Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]metil]croman-8-carboxamida



- 5 Se añadió DAST (91.7 mg, 0.57 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-yl)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]metil]croman-8-carboxamida (100 mg, 0.228 mmol, obtenido en la etapa (i) del ejemplo 30, en DCM (10 mL) a -40 °C. Luego, la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la masa se inactivó en agua fría (10 mL). El pH de la masa se ajustó a pH ~
- 10 9.5 usando NH₃ acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5:2:97.5) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 64 mg (Rendimiento: 64 %).

- 15 ¹H - RMN (δ ppm): 1.12 - 1.21 (2H, m), 1.28 - 1.31 (2H, m), 1.43 - 1.54 (1H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.82 - 1.95 (2H, m), 2.13 - 2.22 (2H, m), 2.23 - 2.35 (2H, d), 2.42 - 2.49 (1H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 2.95 - 2.98 (2H, m), 3.08 - 3.12 (2H, t), 3.42 - 3.56 (2H, m), 3.58 - 3.60 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t); Masa (m/z): 438.5 (M+H)⁺, 440.4 (M+H)⁺.

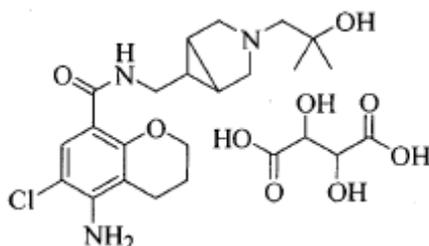
- 20 Etapa (ii): Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]metil]croman-8-carboxamida

- 25 Se añadió una solución clara de ácido L (+)-tartárico (20.3 mg, 0.135 mol) en 1 mL de MeOH a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]metil]croman-8-carboxamida (60 mg, 0.137 mmol, obtenida en la etapa anterior) en MeOH (5 mL). La masa clara se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con DEE (2 x 5 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto base.

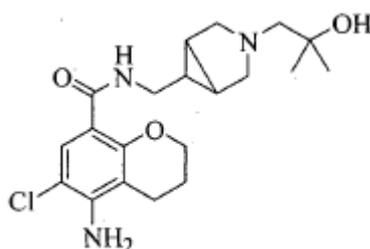
Peso: 70.2 mg (Rendimiento: 87.1 %).

- ¹H - RMN (δ ppm): 1.42 - 1.52 (1H, m), 1.62 - 1.64 (2H, m), 1.69 - 1.73 (1H, m), 1.78 - 1.81 (3H, m), 2.06 - 2.21 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 2.98 - 3.10 (4H, m), 3.25 - 3.31 (4H, m), 3.64 - 3.70 (2H, m), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.27 - 4.30 (2H, t), 4.48 (2H, s), 7.73 (1H, s); Masa (m/z): 438.5 (M+H)⁺, 440.4 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 37: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]metil]croman-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida



- 5 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida (0.30 gramos, 0.947 mmol, obtenida en la preparación 8), óxido de isobutileno (0.38 gramos, 5.33 mmol) y TEA (0.54 gramos, 5.33 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó durante la noche a 75 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.25: 0.75: 99) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.69 gramos (Rendimiento: 67 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.00 (6H, s), 1.09 - 1.18 (2H, m), 1.21 - 1.34 (2H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.25 - 2.28 (1H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.13 - 3.18 (2H, m), 3.38 - 3.49 (1H, m), 3.96 (1H, bs), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.94 - 7.98 (1H, t); Masa (m/z): 394.1 (M+H)⁺, 396.2 (M+H)⁺.

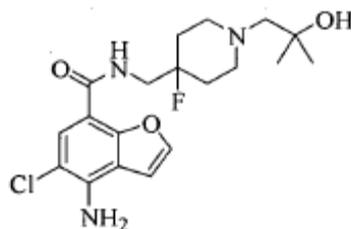
- 15 Etapa (ii): Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamida

Se añadió una solución clara de ácido L (+)-tartárico (0.155 gramos, 1.03 mol) en 2 mL de MeOH a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida (0.42 gramos, 1.07 mmol, obtenida en la etapa anterior) en MeOH (2 mL) a RT. La masa clara se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con DEE (2 x 3 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto base.

Peso: 0.524 gramos (Rendimiento: 89 %).

- 25 ¹H - RMN (δ ppm): 1.26 (6H, s), 1.49 - 1.58 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.08 - 2.10 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.00 - 3.13 (4H, m), 3.31 - 3.48 (3H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.73 (1H, s); Masa (m/z): 394.0 (M+H)⁺, 396.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: Preparación de la 4-amino-5-cloro-*N*-[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamida



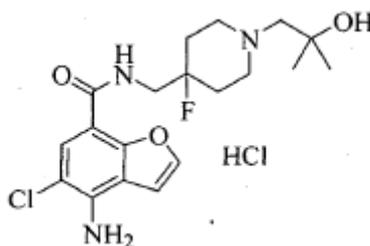
- 30 A una solución clara de 4-amino-5-cloro-*N*-[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamida (19.4 gramos, 0.0595 mol, obtenida en la preparación 13) en MeOH (600 mL), se le añadió TEA (24.94 mL, 0.178 mol) y óxido de isobutileno (26.7 mL, 0.297 mol, d = 0.808) a RT. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas bajo

atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto (28.9 g), que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando NH_3 metanólico: MeOH: CHCl_3 (2: 3: 95) para proporcionar el compuesto base en dos fracciones.

Peso: 20.6 gramos (Primera fracción 18.4 gramos y Segunda fracción 2.2 gramos) (Rendimiento: 87%).

- 5 ^1H - RMN (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.62 - 1.77 (4H, m), 2.18 (2H, s), 2.34 - 2.39 (2H, m), 2.69 - 2.72 (2H, m), 3.52 - 3.59 (2H, dd), 4.04 (1H, s), 6.49 (2H, bs), 7.26 (1H, d; J = 2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.74 - 7.77 (1H, t), 7.95 (1H, d; J = 1.6 Hz); Masa (m/z): 398.2 (M+H)⁺, 400.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: Preparación del clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] benzofuran-7-carboxamida

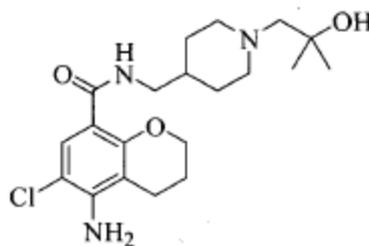


- 10 A una solución clara de 4-amino-5-cloro-N-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil] metil] benzofuran-7-carboxamida (19.5 gramos, 0.0490 mol, obtenida en el ejemplo 38) en DCM (390 mL) se le añadió HCl etanólico (19.2 %, 12.06 mL, 0.0637 mol) gota a gota a RT. La masa clara se agitó adicionalmente durante 1 hora a RT bajo atmósfera de nitrógeno y el solvente se eliminó a vacío para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró con DEE (1 x 400 mL), se decantó la capa de éter y se secó al vacío para obtener el compuesto base en forma de sal HCl (21.30 gramos). Esta sal (21.012 gramos) se tomó en un matraz al que se añadió etanol (105 mL, 5 volúmenes/peso) a RT y se calentó a reflujo. A temperatura de reflujo, se añadió gota a gota agua DM (12 mL) para obtener una solución clara. El calentamiento se interrumpió y el contenido se dejó enfriar por sí mismo bajo agitación. A 45°C se observó formación de sólidos. Se enfrió más a RT y luego a 10 °C. El sólido obtenido se filtró y se secó a alto vacío.
- 15
- 20

Peso: 16.96 gramos (Rendimiento: 80 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.25 (6H, s), 1.94 - 2.39 (4H, m), 3.11 - 3.21 (4H, m), 3.56 - 3.74 (4H, m), 5.28 (1H, s), 6.52 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.90 - 7.94 (2H, bs), 9.70 - 9.91 (1H, d); Masa (m/z): 398.4 (M+H)⁺, 400.3 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 40: Preparación de la 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil]croman- 8-carboxamida

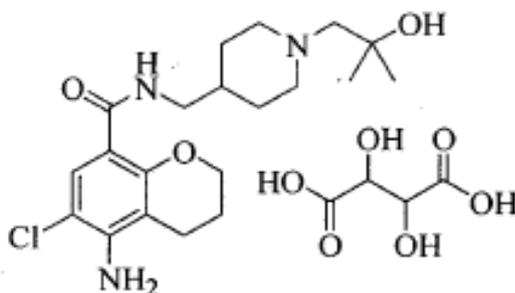


- 30 Una solución de N-[[piperidin-4-il] metil] -5-amino-6-cloro croman-8-carboxamida (0.40 gramos, 1.236 mmol, obtenida en la preparación 7), óxido de isobutileno (0.17 gramos, 2.36 mmol) y TEA (0.24 gramos, 2.37 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó durante la noche a 75 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl_3 (0.25: 0.75: 99) para proporcionar el compuesto base.

Peso; 0.38 gramos (Rendimiento: 79.16 %).

- 35 ^1H - RMN (δ ppm): 1.12 - 1.22 (8H, m), 1.40 - 1.54 (2H, m), 1.65 - 1.73 (2H, m), 1.93 - 1.97 (2H, m), 2.03 - 2.13 (2H, m), 2.44 - 2.49 (2H, t), 2.89 - 3.01 (3H, m), 3.13 - 3.21 (2H, m), 3.97 (1H, bs), 4.17 - 4.20 (2H, t), 5.58 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.92 - 8.00 (1H, m); Masa (m/z): 396.3 (M+H)⁺, 398.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil]croman- 8-carboxamida

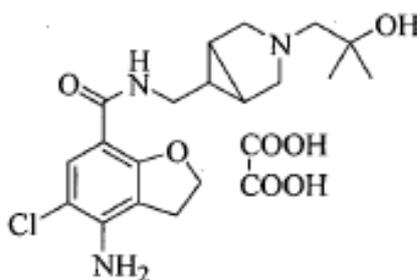


Se añadió una solución de ácido L (+)-tartárico (0.04 gramos, 0.266 mmol) en MeOH (5 mL) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida (0.12 gramos, 0.303 mmol, obtenida en el ejemplo 40) en MeOH (10 mL). La masa clara, obtenida de este modo, se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituroó con DEE (10 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto base.

Peso: 0.15 gramos (Rendimiento: 93.75 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.29 - 1.34 (8H, m), 1.65 - 1.71 (2H, m), 1.92 - 1.95 (2H, m), 2.06 - 2.11 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.14 - 3.22 (2H, m), 3.33 - 3.36 (3H, m), 3.58 - 3.82 (2H, m), 4.26 - 4.29 (2H, t), 4.48 (2H, s) 7.72 (1H, s); Masa (m/z): 396.2 (M+H)⁺, 398.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: Preparación del oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il] metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (160.0 mg, 0.46 mmol; obtenido en la preparación 19), en MeOH (4.6 mL), se le añadieron TEA (0.4 mL, 2.76 mmol) seguido de óxido de isobutileno (0.2 mL, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C y se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto base como un líquido gomoso.

Peso: 160 mg (Rendimiento: 91 %)

^1H - RMN (δ ppm): 1.13 (6H, s), 1.40 - 1.46 (1H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.28 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.24 (2H, bs), 4.80 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, bs), 7.87 (1H, s); Masa (m/z): 380.2, 382.2 (M+H)⁺.

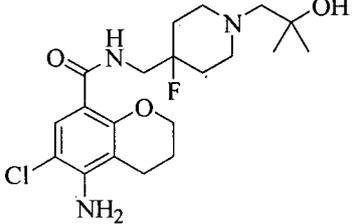
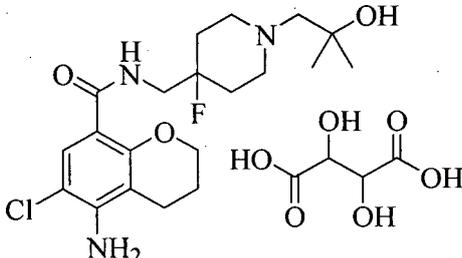
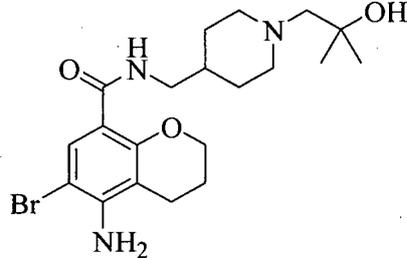
Etapa (ii): Preparación del oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

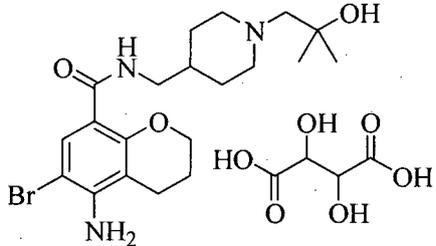
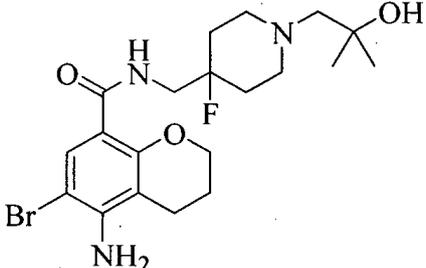
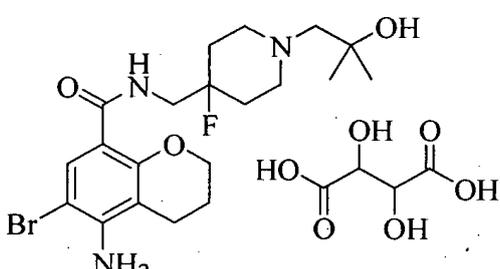
A una solución agitada de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il] metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (160.0 mg, 0.42 mmol, obtenida en la etapa anterior) en isopropanol (6.0 mL) a RT, se le añadió ácido oxálico (37.0 mg, 0.42 mmol). La masa de reacción se agitó durante 4 horas antes de eliminar los compuestos volátiles a presión reducida. La masa en bruto se trituroó con éter solvente varias veces para obtener el compuesto base anterior como un sólido de color blanco.

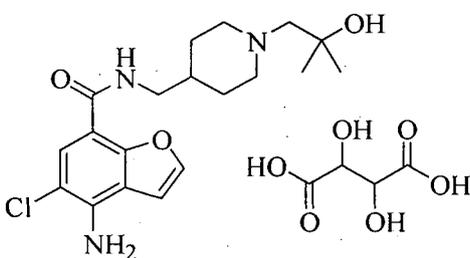
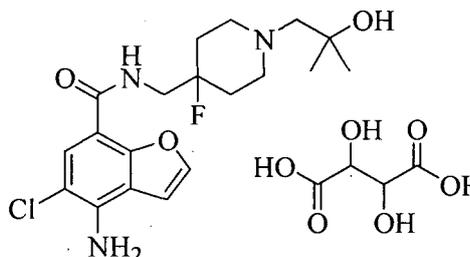
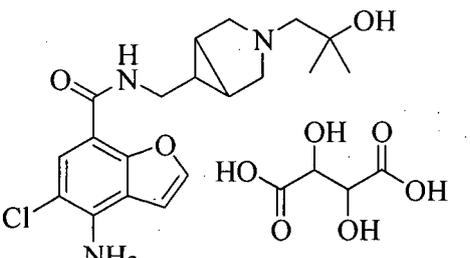
Peso: 160.3 mg (Rendimiento: 89 %)

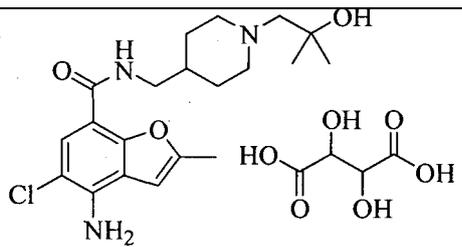
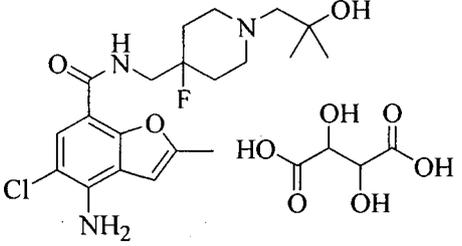
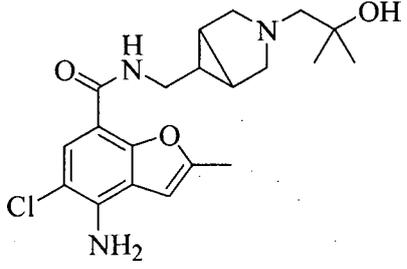
^1H - RMN (δ ppm): 1.11 (6H, s), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.60 - 1.72 (2H, m), 2.85 (2H, s), 3.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.20 - 3.50 (4H, m), 4.71 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.88 (2H, bs), 7.46 (1H, s), 7.56 (1H, bs); Masa (m/z): 380.1, 382.3 (M+H)⁺.

Ejemplos 43 a 54: Los compuestos de los ejemplos 43 a 54 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descritos en los ejemplos 36 a 42 dados anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

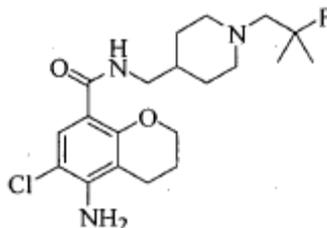
Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
43.	5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida 	^1H - RMN (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.58 - 1.73 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.33 - 2.38 (2H, t), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.67 - 2.70 (2H, m), 3.34 - 3.52 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.64 (2H, s), 7.60 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t); Masa (m/z): 414.2 (M+H) ⁺ , 416.2 (M+H) ⁺ .
44.	L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida 	^1H - RMN (δ ppm): 1.32 (6H, s), 2.03 - 2.14 (6H, m), 2.54 - 2.58 (2H, t), 3.04 (2H, s), 3.19 - 3.27 (2H, m), 3.45 - 3.48 (2H, m), 3.66 - 3.71 (2H, m), 4.27 - 4.30 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.75 (1H, s); Masa (m/z): 414.3 (M+H) ⁺ , 416.3 (M+H) ⁺ .
45.	5-Amino-6-bromo- <i>N</i> -{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida 	^1H - RMN (δ ppm): 1.02 (6H, s), 1.10 - 1.19 (2H, m), 1.30 - 1.38 (1H, m), 1.49 - 1.51 (2H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.00 - 2.11 (2H, t), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.69 (2H, s), 2.81 - 2.87 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, t) 3.95 (1H, s), 4.15 - 4.17 (2H, t), 5.47 (2H, bs), 7.69 (1H, s), 7.87 - 7.89 (1H, t); Masa (m/z): 440.1 (M+H) ⁺ , 442.1 (M+H) ⁺ .

46.	<p>5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.31 (6H, s), 1.62 - 1.71 (2H, m), 1.82 - 1.98 (3H, m), 2.06 - 2.12 (2H, m), 2.55 - 2.58 (2H, t), 2.86 (1H, s), 3.00 (1H, s), 3.03 - 3.18 (4H, m), 3.53 - 3.72 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.34 - 8.36 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 440.2 (M+H)⁺, 442.2 (M+H)⁺.</p>
47.	<p>5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.63 - 1.68 (4H, m), 1.95 - 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.33 - 2.36 (2H, m), 2.45 - 2.49 (2H, m), 2.68 - 2.75 (2H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 4.04 (1H, bs), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.57 (2H, bs), 7.76 (1H, s), 7.98 - 8.00 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 458.2 (M+H)⁺, 460.2 (M+H)⁺.</p>
48.	<p>L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.32 (6H, s), 2.03 - 2.17 (6H, m), 2.55 - 2.58 (2H, t), 3.05 (2H, s), 3.13 - 3.25 (2H, m), 3.47 - 3.48 (2H, m), 3.66 - 3.71 (2H, m), 4.27 - 4.30 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.91 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 458.2 (M+H)⁺, 460.2 (M+H)⁺.</p>

49.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.12 (6H, s), 1.37 - 1.39 (2H, m), 1.66 - 1.69 (3H, m), 2.49 - 2.54 (2H, m), 3.15 - 3.19 (4H, m), 3.20 - 3.23 (3H, m), 4.0 (2H, s), 6.43 (2H, bs), 7.25 - 7.26 (1H, d, $J = 1.98$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.80 - 7.8.3 (1H, t), 7.91 - 7.92 (1H, d; $J = 1.96$ Hz);</p> <p>Masa (m/z): 380.2 (M+H)⁺, 382.3 (M+H)⁺.</p>
50.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-N-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.06 (6H, s), 1.72 - 1.76 (4H, m), 2.35 (2H, s), 2.50 - 2.51 (2H, m), 2.83 - 2.89 (2H, m), 3.13 (1H, s), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.47 (2H, bs), 7.24 (1H, d; $J = 2.02$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 - 7.78 (1H, t), 7.92 - 7.93 (1H, d; $J = 2.00$ Hz);</p> <p>Masa (m/z): 398.2 (M+H)⁺, 400.4 (M+H)⁺.</p>
51.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.03 (6H, s), 1.40 (2H, s), 2.41 - 2.45 (2H, m), 2.56 - 2.59 (2H, m), 3.09 - 3.15 (4H, m), 3.34 - 3.39 (2H, m), 4.18 (2H, s), 6.43 (2H, bs), 7.25 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.84 - 7.85 (1H, t), 7.92 - 7.93 (1H, m);</p> <p>Masa (m/z); 378.2 (M+H)⁺, 380.2 (M+H)⁺.</p>
52.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.33 (6H, s), 1.70 - 1.76 (2H, m), 1.96 - 1.99 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.10 - 3.16 (4H, m), 3.44 - 3.45 (2H, m), 3.64 - 3.72 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.67 (1H, m), 7.66 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 394.2 (M+H)⁺, 396.1 (M+H)⁺.</p>

		
53.	<p>L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.09 (6H, s), 1.75 - 1.88 (4H, m), 2.40 (2H, s), 2.43 (3H, s), 2.53 - 2.56 (2H, m), 2.87 - 2.91 (2H, m), 3.15 (1H, s), 3.54 - 3.60 (2H, m), 4.20 (2H, s), 6.33 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.75 - 7.78 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 412.2 (M+H)⁺, 414.1 (M+H)⁺.</p>
54.	<p>4-Amino-5-cloro-2-metil-N-[[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.00 (6H, s), 1.32 - 1.38 (3H, m), 2.25 (2H, s), 2.33 - 2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.02 - 3.04 (2H, m), 3.13 - 3.16 (2H, m), 3.96 (1H, s), 6.27 (2H, bs), 6.83 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.77 - 7.80 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 392.2 (M+H)⁺, 394.2 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 55: Preparación de la 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida



- 5 Se añadió DAST (0.15 gramos, 0.924 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida (0.30 gramos, 0.947 mmol, obtenida en el ejemplo 40) en DCM (10 mL) a -30 °C. Luego, la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a RT y se agitó durante la

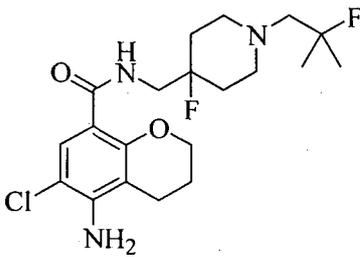
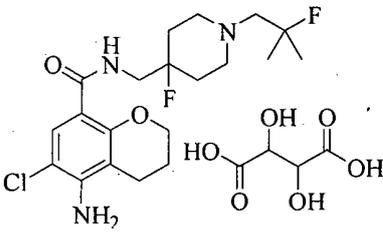
noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. La masa se enfrió en agua fría (10 mL). El pH de la masa se ajustó a pH ~ 9.5 usando NH₃ acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5: 2: 97.5) para proporcionar el compuesto base.

5

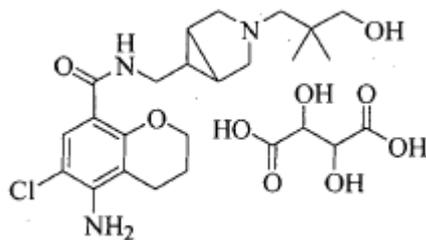
Peso: 0.052 gramos (Rendimiento: 52 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.27 - 1.33 (6H, m), 1.35 - 1.46 (4H, m), 1.82 - 1.92 (2H, m), 2.06 - 2.12 (3H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.18 - 3.26 (6H, m), 4.26 - 4.29 (2H, t), 4.59 (2H, bs), 7.72 (1H, s), 8.33 - 8.37 (1H, t); Masa (m/z): 398.3 (M+H)⁺, 400.3 (M+H)⁺.

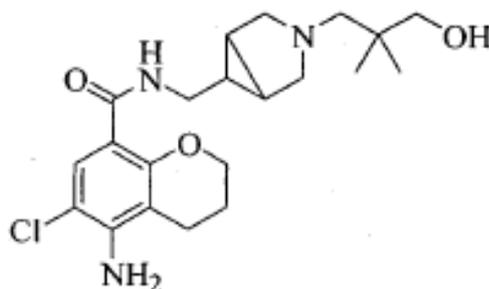
10 Ejemplos 56 a 57: Los compuestos de los ejemplos 56 a 57 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 55 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
56.	5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -[[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida 	¹ H - RMN (δ ppm): 1.25 - 1.31 (6H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.33 - 2.36 (2H, m), 2.39 (2H, s), 2.45 - 2.49 (2H, m), 2.62 - 2.67 (2H, m), 3.46 - 3.53 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.65 (2H, bs), 7.60 (1H, s), 7.99 - 8.02 (1H, t); Masa (m/z): 416.3 (M+H) ⁺ , 418.2 (M+H) ⁺ .
57.	L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -[[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida 	¹ H - RMN (δ ppm): 1.40 - 1.45 (6H, m), 1.86 - 1.99 (4H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.54 - 2.58 (2H, t), 2.85 - 2.97 (4H, m), 3.08 - 3.13 (2H, m), 3.58 - 3.62 (2H, m), 4.32 - 4.35 (2H, t), 4.47 (2H, s), 7.75 (1H, s); Masa (m/z): 416.2 (M+H) ⁺ , 418.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 58: Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil] croman-8-carboxamida



- 5 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil] croman-8-carboxamida (0.30 gramos, 0.947 mmol, obtenida en la preparación 8), 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (0.047 gramos, 0.376 mmol), K_2CO_3 (0.086 gramos, 0.623 mmol) y yoduro de potasio (0.086 gramos, 0.623 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó durante la noche a 85°C. La masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se inactivó en agua (30 mL) y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 mL), solución de salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: $CHCl_3$ (1: 3: 96) para proporcionar el compuesto base.

Peso: 0.07 gramos (Rendimiento: 62 %).

- 15 1H - RMN (δ ppm): 0.72 (6H, s), 1.22 - 1.32 (4H, s), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.23 - 2.25 (1H, m), 2.40 - 2.49 (4H, m), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.06 - 3.12 (4H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 4.39 - 4.52 (1H, m), 5.57 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masa (m/z): 408.2 (M+H)⁺, 410.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil] croman-8-carboxamida

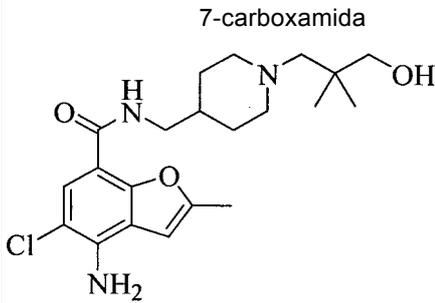
- 20 Se añadió una solución clara de ácido L (+)-tartárico (0.155 gramos, 1.03 mol) en 2 mL de MeOH a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil] croman-8-carboxamida (0.42 gramos, 1.07, obtenida en la etapa anterior) en MeOH (2 mL) a RT. La masa clara se agitó adicionalmente durante 2 horas a RT. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con DEE (2 x 3 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto base.

- 25 Peso: 0.524 gramos (Rendimiento: 89 %).

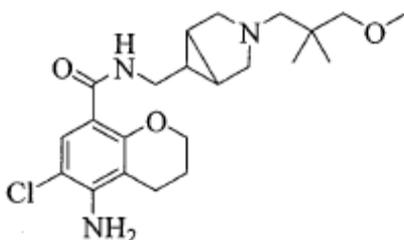
1H - RMN (δ ppm): 0.93 (6H, s), 1.18 - 1.38 (2H, m), 1.82 - 1.84 (2H, m), 2.06 - 2.12 (3H, m), 2.54 - 2.57 (3H, m), 3.06 - 3.15 (3H, m), 3.33 - 3.54 (4H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.73 (1H, s); Masa (m/z): 408.2 (M+H)⁺, 410.2 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 59: El compuesto del ejemplo 59 se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 58 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
-------------------	-----------------------------	--------------------------

59.	<p>4-Amino-5-cloro-2-metil-<i>N</i>-{[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>¹H - RMN (δ ppm): 1.22 (6H, s), 1.32 - 1.57 (3H, m), 2.01 - 2.18 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.72 - 2.88 (2H, m), 3.14 - 2.18 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.64 - 4.66 (2H, t), 6.25 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.68 - 7.70 (1H, t);</p> <p>Masa (m/z): 408.2 (M+H)⁺, 410.3 (M+H)⁺.</p>
-----	---	---

Ejemplo 60: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida

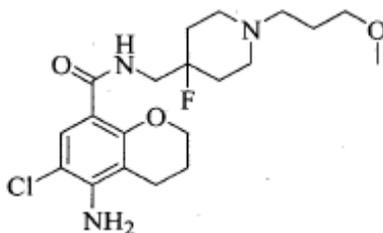


- 5 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida (0.15 gramos, 0.466 mmol, obtenida en la preparación 8), 3-metoxi-2,2-dimetil propil tolueno-4-sulfonato (0.25 gramos, 0.919 mmol), carbonato de cesio (0.30 gramos, 0.920 mmol) y yoduro de potasio (0.15 gramos, 0.903 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 24 horas a 120 °C. La masa de reacción se enfrió a RT y se inactivó en agua fría (10 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: cloroformo (CHCl₃) (0.5: 2: 97.5) para proporcionar el compuesto base.
- 10

Peso: 0.011 gramos (Rendimiento: 5.59 %).

- 15 ¹H - RMN (δ ppm): 0.74 (6H, s), 1.22 - 1.28 (2H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.39 - 2.49 (3H, m), 2.71 (1H, s), 2.87 - 2.90 (3H, m), 2.96 (2H, s), 3.06 - 3.10 (2H, t), 3.32 (3H, s), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masa (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 61: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(3-metoxi propil)-4-piperidinil]metil}croman- 8-carboxamida

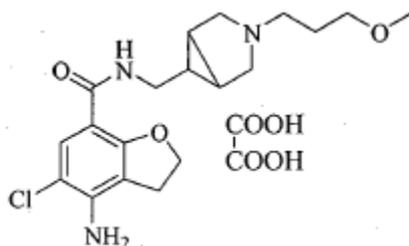


- 20 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida (0.05 gramos, 0.141, obtenida en la preparación 9), 1-bromo-3-metoxipropano (0.03 gramos, 196 mmol) y K₂CO₃ (0.065 gramos, 0.471 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó durante 6 horas a 85 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. La masa de reacción se enfrió en agua fría (5 mL). El compuesto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), el extracto se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en un rotavacuum para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5:2:97.5) para proporcionar el compuesto base.
- 25

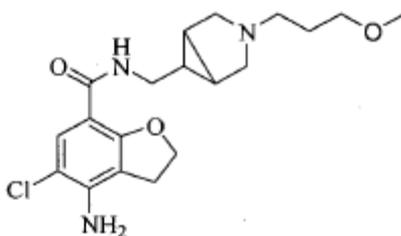
Peso: 0.03 gramos (Rendimiento: 55 %).

^1H - RMN (δ ppm): 1.15 - 1.26 (7H, m), 1.58 - 1.63 (3H, m), 1.85 - 1.93 (4H, m), 2.25 - 2.27 (1H, m), 2.38 - 2.42 (2H, t), 2.58 - 2.69 (1H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.05 - 4.07 (2H, t), 5.72 (2H, bs), 7.12 - 7.23 (1H, t), 7.42 (1H, s); Masa (m/z): 414.3 (M+H)⁺, 416.3 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 62: Preparación del oxalato de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



- 10 A una solución agitada de clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (80.0 mg, 0.23 mmol), obtenida en la preparación 19) en DMF seco (1,0 mL) a RT, se le añadió K_2CO_3 (80.0 mg, 0.58 mmol) seguido de 1-bromo-3-metoxipropano (0.03 mL, 0.276 mmol). La masa de reacción se calentó gradualmente a 80°C y se agitó durante 16 horas a esta temperatura. La masa de reacción después de enfriar a RT se diluyó con agua y EtOAc. Las dos capas estaban separadas; La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base.

Peso: 55.0 mg (Rendimiento: 62 %).

- 20 ^1H - RMN (δ ppm): 1.35 - 1.45 (1H, m), 1.55 - 1.65 (4H, m), 1.70 - 1.81 (2H, m), 2.25 - 2.42 (2H, m), 2.45 - 2.60 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.23 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, bs), 7.86 (1H, s); Masa (m/z): 380.1, 382.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del oxalato de la 4-amino-5-cloro-N-[[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

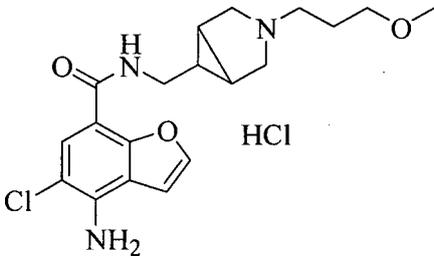
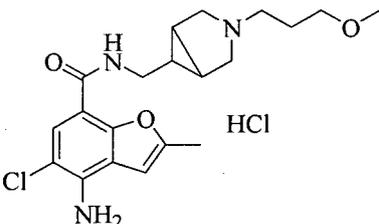
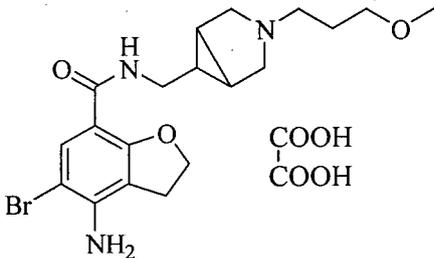
- 25 A una solución agitada de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (55.0 mg, 0.144 mmol, obtenida en la etapa anterior) en isopropanol (2.0 mL) a RT, se le añadió ácido oxálico (12.0 mg, 0.144 mmol). La masa de reacción se agitó durante 16 horas antes de eliminar los compuestos volátiles a presión reducida. La masa en bruto se trituró con éter para obtener el compuesto base.

Peso: 53.5 mg (Rendimiento: 78 %).

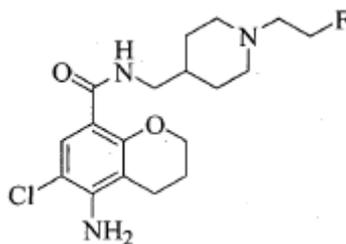
- 30 ^1H - RMN (δ ppm): 1.30 - 1.45 (1H, m), 1.65 - 1.86 (4H, m), 2.95 - 3.10 (4H, m), 3.15 - 3.20 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.25 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.70 (2H, m), 4.70 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.89 (2H, bs), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, bs); Masa (m/z): 380.2, 382.3 (M+H)⁺.

Ejemplos 63 a 65: Los compuestos de los ejemplos 63 a 65 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 61 a 62 dados anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

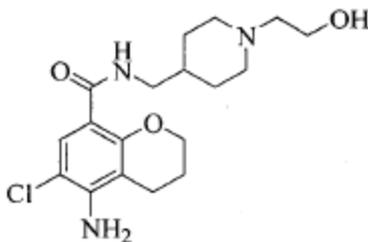
Número de ejemplo	Nombre químico y estructura	Datos de caracterización
-------------------	-----------------------------	--------------------------

63.	<p>Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.55 - 1.61 (1H, m), 1.78 - 1.86 (4H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 3.04 - 3.10 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.57 - 3.61 (2H, m), 6.48 (2H, bs), 7.28 (1H, d, $J = 1.82$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.92 - 7.93 (1H, d, $J = 1.74$ Hz), 7.97 - 8.00 (1H, t), 9.85 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 378.1 (M+H)⁺, 380.1 (M+H)⁺.</p>
64.	<p>Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-<i>N</i>-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.56 - 1.57 (1H, m), 1.78 - 1.88 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.07 - 3.11 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.28 (4H, m), 3.32 - 3.35 (2H, m), 3.57 - 3.61 (2H, m), 6.30 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.91 - 7.94 (1H, t), 9.87 (1H, bs);</p> <p>Masa (m/z): 392.2 (M+H)⁺, 394.1 (M+H)⁺.</p>
65.	<p>Oxalato de 4-amino-5-bromo-<i>N</i>-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida</p> 	<p>^1H - RMN (δ ppm): 1.28 - 1.38 (1H, m), 1.50 - 1.62 (2H, m), 1.62 - 1.75 (2H, m), 2.70 - 2.90 (4H, m), 3.03 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.18 (3H, s), 3.20 - 3.29 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.70 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.81 (2H, bs), 7.54 (1H, bs), 7.61 (1H, s);</p> <p>Masa (m/z): 424.0 (M+H)⁺, 426.0 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 66: Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-hidroxi etil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida



Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-hidroxi etil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida (0.1 gramos, 0.313 mmol, obtenida en la preparación 7), bromoetanol (0.047 gramos, 0.376 mmol) y carbonato de potasio (0.086 gramos, 0.623 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó durante la noche a 85 °C. Una vez completada la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró, la lechada obtenida se inactivó en agua (30 mL) y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 mL), solución de salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (1: 3: 96) para proporcionar el compuesto base.

5

10 Peso: 0.07 gramos (Rendimiento: 62 %).

¹H - RMN (δ ppm): 1.52 - 1.58 (2H, m), 1.88 - 1.96 (4H, m), 2.06 - 2.11 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 2.71 - 2.86 (3H, m), 3.08 - 3.18 (2H, m), 3.47 - 3.50 (2H, m), 3.82 - 3.84 (2H, t), 4.26 - 4.29 (2H, t), 7.72 (1H, s); Masa (m/z): 368.3 (M+H)⁺, 370.3 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de la 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-fluoro etil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida

15 Se añadió DAST (0.072 gramos, 0.448 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-hidroxi etil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida (0.07 gramos, 0.179 mmol, obtenida en la etapa anterior) en DCM (5 mL) a -30 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a RT y se agitó durante la noche a la misma temperatura. La masa de reacción se inactivó en agua fría (10 mL). El pH se ajustó a ~ 9.5 usando NH₃ acuoso y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró en vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea usando TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5: 2: 97.5) para proporcionar el compuesto base.

20

Peso: 0.014 gramos (Rendimiento: 20 %).

25 ¹H - RMN (δ ppm): 2.04 - 2.15 (3H, m), 2.51 - 2.54 (2H, t), 2.71 - 2.78 (2H, m), 3.02 - 3.05 (2H, m), 3.31 - 3.34 (2H, t), 3.64 - 3.72 (4H, m), 4.25 - 4.28 (4H, m), 4.54 - 4.56 (1H, t), 4.66 - 4.68 (1H, t), 7.87 - 7.91 (1H, t), 8.02 (1H, s); Masa (m/z): 370.3 (M+H)⁺, 372.3 (M+H)⁺.

Ensayos biológicos

Ejemplo 67: Determinación de los valores de EC₅₀ para el receptor 5-HT₄

30 Se usó una línea celular CHO estable que expresaba el receptor 5-HT₄ humano recombinante y el sistema indicador pCRE-Luc para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece un enfoque basado no radiactivo para determinar la unión de un compuesto a los GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular, que se modula por activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el sistema indicador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta cAMP.

35 Las células anteriores se cultivaron en placas blancas con fondo claro de 96 pocillos en medio Hams F12 que contenía un 10% de suero bovino fetal (FBS). Antes de la adición de compuestos o agonistas estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se añadieron concentraciones crecientes de compuestos de ensayo en medio OptiMEM a las células. La incubación se continuó a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 4 horas. El medio se eliminó y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato. Las células se lisaron y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se representaron en función de las concentraciones de compuestos usando el software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida para estimular la actividad de la luciferasa en un 50%.

40

Usando este protocolo, se encontró que los compuestos descritos en este documento exhiben afinidad de unión hacia el receptor 5-HT₄. Por ejemplo, los ejemplos 1, 3, 4, 8, 9, 36, 40, 46, 52, 55, 58, 59 y 60, como se describen en este documento, mostraron valores de EC₅₀ in vitro de unión agonística del receptor 5-HT₄, de menos de o igual a 1 nM; los ejemplos 6, 10, 12, 18, 22, 26, 30, 35, 37, 43, 44, 49, 60, 62, 64 y 66, como se describe en este documento, mostraron valores de EC₅₀ in vitro de unión agonística del receptor 5-HT₄ entre 1.1 nM a 5 nM; los ejemplos 13, 17, 20, 24, 28, 32, 38, 39, 42, 50, 54, 57 y 63 como se describe en este documento, mostraron valores de EC₅₀ in vitro

45

de unión agonística del receptor 5-HT₄ entre 5.1 nM a 10 nM; los ejemplos 7, 15, 29, 41, 51, 53 y 65, como se describe en este documento, mostraron valores de EC₅₀ in vitro de unión agonística del receptor 5-HT₄ entre 10.1 nM y 20 nM.

Ejemplo 68: Estudio farmacocinético en roedores

5 Se usaron ratas wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales experimentales. Tres a cinco animales fueron alojados en cada jaula. Dos días antes del día de la dosificación, se anestesiaron ratas wistar macho (225 - 250 gramos) con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter de la vena yugular. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación oral (p.o) y se permitieron las pellas de alimentos 2 horas después de la dosificación, mientras que durante la administración intravenosa, se proporcionaron alimentos y agua a voluntad. A tres ratas se les administraron compuestos de ensayo (3 mg/kg) por vía oral e intravenosa (1 mg/kg).

10 En cada punto de tiempo, se recogió sangre a través de la vena yugular y se reponía inmediatamente con un volumen equivalente de solución salina normal de ratas que se movían libremente. La sangre recogida se transfirió a un eppendorf marcado que contenía 10 µL de heparina como anticoagulante. Por lo general, las muestras de sangre se recolectaron en los siguientes puntos de tiempo: pre dosis, 0.08 (solo i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis (n = 3). La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. El plasma se preparó y se almacenó congelado a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de ensayo se cuantificaron en plasma mediante un método LC-MS/MS calificado usando una técnica de extracción apropiada. Los compuestos de ensayo se cuantificaron en el intervalo de calibración de aproximadamente 2-2000 ng/mL en plasma. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas en el lote.

15 Los parámetros farmacocinéticos C_{max}, T_{max}, AUC_t, T_{1/2} y la biodisponibilidad se calcularon mediante un modelo no compartimental usando un modelo estándar no compartimental usando el paquete de software versión WinNonLin 5.0.1 o Phoenix WinNonlin 6.2.

Número de ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
3.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	131 ± 35	0.42 ± 0.14	324 ± 105	1.6 ± 0.1	68 ± 22
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	158 ± 7	1.9 ± 0.6	
44.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	110 ± 25	0.33 ± 0.14	176 ± 10	1.3 ± 0.3	25 ± 1
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	232 ± 14	1.5 ± 0.6	
48.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	167 ± 20	0.31 ± 0.13	224 ± 33	1.0 ± 0.1	35 ± 5
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	211 ± 41	1.5 ± 0.4	
	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	230 ± 56	0.25 ± 0.00	346 ± 71	1.5 ± 0.2	

50.	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	182 ± 37	1.2 ± 0.3	63 ± 13
	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	182 ± 26	0.33 ± 0.14	250 ± 87	1.6 ± 0.6	
53.	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	147 ± 17	0.8 ± 0.1	27 ± 20

Ejemplo 69: Estudio de penetración cerebral en roedores

Se usaron ratas Wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales experimentales. Tres animales fueron alojados en cada jaula. Los animales recibieron agua y alimentos a voluntad durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

- 5 La penetración cerebral se determinó de manera discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, se aclimataron ratas wistar macho (225 - 250 gramos). Después de la aclimatación, las ratas se agruparon según su peso. En cada grupo, 3 animales se mantuvieron en jaulas individuales y se les permitió el acceso libre a alimentos y agua. En cada punto de tiempo (0.50, 1 y 2 horas) se usaron n = 3 animales.
- 10 Los compuestos de ensayo se preformularon adecuadamente y se administraron por vía oral a (equivalente de base libre) 3 mg/kg. Las muestras de sangre se extrajeron mediante punción cardíaca mediante anestesia con isoflurano. Los animales fueron sacrificados para recoger tejido cerebral. El plasma se separó y las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de ensayo en plasma y cerebro se determinaron usando el método LC-MS/MS.
- 15 Los compuestos de ensayo se cuantificaron en plasma y homogeneizado de cerebro mediante un método LC-MS/MS calificado usando una técnica de extracción apropiada. Los compuestos de ensayo se cuantificaron en el intervalo de calibración de 1-500 ng/mL en plasma y homogeneizado de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas en el lote. Se calculó la extensión de la proporción cerebro-plasma (C_b/C_p).

Número de ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Dosis única Penetración cerebral (C_b/C_p)
3.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	1.03 ± 0.02
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
44.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	0.78 ± 0.06
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
48.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	1.00 ± 0.16
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
50.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	1.48 ± 0.26
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	

53.	3	Agua grado reactivo	oral (por sonda)	2.53 ± 0.63
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	

Ejemplo 70: Estimación de los niveles de sAPP α corticales del cerebro de ratones

Procedimiento experimental:

5 Los ratones C57BL/6J machos (20 - 30 gramos) se dividieron aleatoriamente (n = 7/grupo) en diferentes grupos de tratamiento. El grupo control de ratones se administró por vía subcutánea (s.c.), con agua estéril para inyección. Los ratones de los grupos de tratamiento recibieron una única inyección s.c. del compuesto de prueba (volumen de dosis de 10 mL/kg) o prucaloprida (10 mg/kg) disuelto en agua estéril para inyección. Los ratones se sacrificaron por dislocación cervical a los 60 minutos o 90 minutos después de la administración del compuesto de prueba, Ejemplo 10 50 o prucaloprida, respectivamente. Los cerebros se aislaron rápidamente y la corteza se diseccionó a -20 °C. La corteza se mantuvo inmediatamente en hielo seco y se pesó antes de almacenarla a -80 °C hasta la cuantificación de sAPP α usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Preparación de la muestra:

1. Se descongelaron tejidos corticales y se añadió solución salina reguladora Tris (TBS) que contenía inhibidores de la proteasa en una proporción de 0.8 mL por cada 200 mg de tejido.
- 15 2. Las muestras obtenidas se homogeneizaron usando un homogeneizador de vidrio-teflón a 10 golpes. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron a 15,000 rpm a 4 °C, durante 90 minutos.
3. El sobrenadante se descartó y al precipitado, se le añadió 4 veces el volumen (0.8 mL/200 mg de tejidos) de TBS. Nuevamente homogeneizado seguido de centrifugación a 15,000 rpm a 4 °C, durante 30 minutos.
- 20 4. De la mezcla centrifugada anterior, el sobrenadante se descartó y se añadieron 10 veces el volumen de 6M de guanidina-HCl en solución reguladora Tris 50 mM pH: 7.6 (500 μ L/50 mg de tejidos). La solución resultante se sometió a ultrasonidos durante 5 segundos, 4 veces.
5. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de centrifugación a 15,000 rpm, a 4 °C, durante 30 minutos. A partir de esto, se tomaron 5 μ L de solución de sobrenadante y se diluyeron con 155 μ L de solución reguladora EIA (factor de dilución 32).

25 Medición de sAPP α mediante Kit de ELISA:

Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de prueba en los niveles de sAPP α , la expresión de esta proteína se midió en homogeneizados obtenidos de la corteza de ratones tratados y no tratados empleando el ensayo ELISA. Se siguió todo el procedimiento como se describe en el manual del kit ELISA (Mouse/Rat sAPP α ELISA, Catalog Number: JP27415, Innovation Beyond Limits International, Hamburgo, Alemania).

30 Análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizaron usando Graph Pad Prism (Versión 4). Los datos son la media \pm SD de los niveles de sAPP α expresados como porcentaje de valores de control (ratones que recibieron agua para inyección). Los valores se compararon entre los diferentes grupos mediante el uso de una prueba no pareada. El nivel de significación se estableció en * p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001.

35 Referencias:

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864 - 871; Current Pharmaceutical Design 2006, 12, 671 - 676; and Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006, 317, 786 - 790.

Resultado del compuesto de prueba (Figura 1):

40 A los 60 minutos posteriores al tratamiento, el compuesto de prueba produjo un aumento significativo en los niveles de sAPP α corticales del cerebro del ratón, esto es, se observó un aumento del 44% cuando se probó a dosis de 1 mg/kg, dosis s.c. (Figura 1). El control positivo, el agonista del receptor 5-HT $_4$, prucaloprida aumentó significativamente el nivel de sAPP α en la corteza de ratones adultos a 10.0 mg/kg s.c. Estos resultados están en línea con los resultados de la literatura publicada (British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883 - 892).

Ejemplo 71: Para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la modulación de la acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho. Procedimiento experimental:

5 Se implantaron estereotóxicamente ratas Wistar macho (240 - 300 gramos) con una cánula de guía de microdiálisis en hipocampo ventral (AP: -5.2 mm, ML: + 5.0 mm, DV: -3.8 mm). Las coordenadas se tomaron según Paxinos and Watson (2004) con puntos de referencia tomados de bregma y verticales del cráneo. Se dejó que las ratas se recuperaran individualmente durante cuatro a cinco días en un recipiente de plexiglás de fondo redondo con acceso libre al alimento y al agua.

10 Un día antes del experimento de microdiálisis, las ratas se conectaron a un doble giro de líquido de dos canales revestido de cuarzo (Instech, Reino Unido) en un brazo de palanca de contrapeso, que permitía movimientos sin restricciones del animal. Dieciséis horas antes del inicio del estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 4 mm) en el hipocampo ventral a través de la cánula guía.

15 El día del estudio, la sonda se perfundió a una velocidad de flujo constante de 1.5 μ L/minuto con líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM, CaCl₂·2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM y Na₂HPO₄·7H₂O 1.0 mM, pH 7.2). Se mantuvo un período de estabilización de 2 h y se recogieron cinco muestras basales a intervalos de 20 minutos. Se administró el compuesto de prueba, el ejemplo 50 o el vehículo y se recogieron muestras de dializado a intervalos de 20 minutos durante un período adicional de 4 horas. Los dializados se almacenaron por debajo de -70 °C hasta la cuantificación de acetilcolina.

Cuantificación de la acetilcolina:

20 La acetilcolina en dializado se cuantificó en el intervalo de calibración de 0.103 nmol - 103.491 nmol usando el método LC-MS/MS.

Análisis estadístico:

25 Todos los datos de microdiálisis se representaron como porcentaje de cambio de las concentraciones basales de dializado promedio, con el 100% definido como el promedio de cinco valores de dosis previas. La AUC se calculó por regla trapezoidal usando WinNonlin (versión 5.0.1, Pharsight Corp. CA). La significación estadística entre los valores medios de AUC de los grupos de tratamiento con vehículo se calculó usando ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett. Para cada grupo de tratamiento, el porcentaje de aumento en los niveles de acetilcolina se comparó con el grupo del vehículo mediante un análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba de comparación múltiple de Bonferroni. La significación estadística se consideró a un valor de p inferior a 0.05.

30 La colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos del animal.

Referencia: *Neuropharmacology*, 2007, 53, 563 - 573.

Resultados para el compuesto de prueba:

35 El compuesto de prueba (1.0 mg/kg, p.o.) produjo un aumento del 51% en los niveles de acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho (Figura 2). Tratamiento con 3.0 y 10.0 mg/kg, p.o. del compuesto de prueba produjo una magnitud similar de aumento en los niveles de acetilcolina en el hipocampo. Los valores del área bajo la curva calculados para evaluar el efecto general del tratamiento mostraron un aumento del 31% después del tratamiento con el compuesto de prueba (1.0 mg/kg, p.o.) (Figura 3).

Ejemplo 72: Para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la modulación de la acetilcolina de la corteza frontal de ratas Wistar macho.

40 Procedimiento experimental:

45 Se implantaron estereotóxicamente ratas Wistar macho (240 - 300 gramos) con una cánula de guía de microdiálisis en la corteza frontal (AP: +3.2 mm, ML: -3.2 mm, DV: -1.5 mm). Las coordenadas se tomaron según Paxinos and Watson (2004) con puntos de referencia tomados de bregma y verticales del cráneo. Se dejó que las ratas se recuperaran individualmente durante cuatro a cinco días en un recipiente de plexiglás de fondo redondo con acceso libre al alimento y al agua.

Un día antes del experimento de microdiálisis, las ratas se conectaron a un doble giro de líquido de dos canales con revestimiento de cuarzo (Instech, Reino Unido) en un brazo de palanca de contrapeso, que permitía movimientos ilimitados del animal. Dieciséis horas antes del inicio del estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 3 mm) en la corteza frontal a través de la cánula guía.

50 El día del estudio, la sonda se perfundió a una velocidad de flujo constante de 1.5 μ L/minuto con líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM, CaCl₂·2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM y Na₂HPO₄·7H₂O 1.0 mM, pH 7.2). Se mantuvo un período de estabilización de 2 horas y se recogieron cinco

muestras basales a intervalos de 20 minutos. Se administró el compuesto de prueba, el ejemplo 50 o el vehículo y se recogieron muestras de dializado a intervalos de 20 minutos durante un período adicional de 4 horas. Los dializados se almacenaron por debajo de -70 °C hasta la cuantificación de acetilcolina.

Cuantificación de la acetilcolina:

- 5 La acetilcolina en el dializado se cuantificó en el intervalo de calibración de 0.103 nmol-103.491 nmol usando el método LC-MS/MS.

Análisis estadístico:

- 10 Todos los datos de microdialisis se representaron como porcentaje de cambio de las concentraciones basales de dializado promedio, con el 100% definido como el promedio de cinco valores de dosis previas. El AUC se calculó por regla trapezoidal usando WinNonlin (versión 5.0.1, Pharsight Corp. CA). La significación estadística entre los valores medios de AUC de los grupos de tratamiento con vehículo se calculó usando ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett. Para cada grupo de tratamiento, el porcentaje de aumento en los niveles de acetilcolina se comparó con el grupo del vehículo mediante un análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba de comparación múltiple de Bonferroni. La significación estadística se consideró a un valor de p inferior a 0.05.

La colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos de animales.

Referencia: Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 39-51.

Resultado del compuesto de prueba:

- 20 El compuesto de prueba produjo un aumento dependiente de la dosis en los niveles de acetilcolina de la corteza frontal en ratas Wistar macho (Figura 4). Los niveles de acetilcolina alcanzaron el 204% de los niveles previos a la dosis a 10.0 mg/kg, p.o. Los valores del área bajo la curva (AUC) calculados para evaluar el efecto general del tratamiento mostraron un aumento significativo en el AUC después del tratamiento con el compuesto de prueba a 10.0 mg/kg, p.o. (Figura 5).

Ejemplo 73: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

- 25 Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando este modelo.

Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron con un 20% de privación de alimentos antes de un día y se le dio agua a voluntad durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. También las ratas se habituaron a arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

- 30 Un grupo de 12 ratas recibió un vehículo (1 mL/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió un compuesto de fórmula (I) por vía oral o i.p., antes de una hora del ensayo familiar (T1) y de elección (T2).

- 35 El experimento se llevó a cabo en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho de acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el cual dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12.5 cm de altura x 5.5 cm de diámetro) se cubrieron con cinta adhesiva amarilla sola (a1 y a2) Fueron colocados en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas de la prueba (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en el mismo campo que en la prueba T1. A las ratas de fase de elección (T2) se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto nuevo (b) (frasco de vidrio de color ámbar, 12 cm de alto y 5 cm de diámetro). Objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante la prueba T1 y T2, las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o hacer vibrar al mover la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron por separado con un cronómetro. Sentarse en un objeto no se consideraba una actividad exploratoria, sin embargo, rara vez se observó.

T1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto nuevo (a3 + b).

- 45 La prueba de reconocimiento de objetos se realizó según lo descrito por Behavior Brain Research, 31 (1988), 47 - 59.

Número de ejemplo	Dosis	Tiempo medio de exploración ± S.E.M (s)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	

3.	0.003 mg/kg, p.o.	9.9 ± 2.06	17.58 ± 2.24	Activo
44.	3 mg/kg, p.o.	5.44 ± 1.02	14.64 ± 2.19	Activo
48.	3 mg/kg, p.o.	7.02 ± 0.76	13.80 ± 1.74	Activo
50.	0.1 mg/kg, p.o.	9.89 ± 1.49	18.58 ± 2.44	Activo
53.	0.3 mg/kg, p.o.	8.24 ± 1.32	15.98 ± 1.75	Activo

Ejemplo 74: Laberinto de brazo radial

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de ensayo de esta invención se estimaron usando este modelo.

- 5 El laberinto del brazo radial consiste en un cubo central de 45 cm de diámetro. Cada brazo tenía una dimensión de 42.5 x 15 x 24 cm. El laberinto se elevó a una altura de 1 m sobre el suelo. Los animales se sometieron a una dieta restringida hasta que alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre. Durante este período de restricción de la dieta, los animales se habituaron al nuevo alimento (pellas). Una vez que las ratas alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre, las ratas se habituaron al laberinto el primer y segundo día. Los animales que no comieron las pellas fueron rechazados del estudio. Los animales se asignaron al azar el día 2. En los días siguientes, el tratamiento se administró según la asignación. Cada animal se introdujo en el laberinto individualmente durante un período de 10 minutos. Los brazos se cebaron solo una vez y el animal tuvo que aprender la regla de que las entradas repetidas de brazos no serían recompensadas. El ensayo terminó una vez que la rata visitó 16 brazos o 10 minutos más o se comieron todas las pellas. Las entradas del brazo se registraron usando el software. Una vez finalizada la prueba, se retiró la rata y se limpió el laberinto con agua jabonosa.

Número de ejemplo	Reversión de la amnesia inducida por escopolamina - Rango de dosis eficaz
3.	0.03 mg/kg, p.o.
50.	1 mg/kg, p.o.

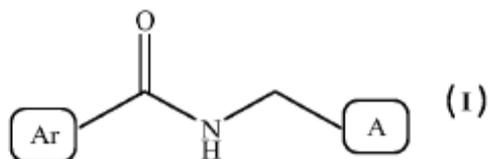
Ejemplo 75: Ensayo de pinza de parche hERG automatizado:

- 20 Para estudiar la seguridad cardíaca de los compuestos de prueba usando el ensayo de pinza de parche de hERG automatizado, las células hERG-HEK293 se cultivaron hasta un 70% de confluencia y se recolectaron usando accumax. Las células se suspendieron luego en medios completos y se incubaron a 37 °C y 5% de CO₂ durante 30 minutos antes de usar estas células para el ensayo de pinza de parche de células completas. Se realizaron registros de pinzamiento de parche de células completas en el Patchliner de Nanion usando el protocolo I-V del paso de voltaje desde un potencial de mantenimiento de -80 mV a +40 mV durante 500 ms y luego a un potencial de prueba de 500 ms y de nuevo a un potencial de mantenimiento de -80 mV. Se produjeron pulsos cada 10 segundos. Cada concentración de compuesto de prueba se incubó durante 5 minutos. El análisis de los datos se realizó trazando los datos sin procesar usando el software Igor Pro y se calcularon los valores de IC₅₀. Se tomaron en consideración las células con resistencia > 1 Gohms y las corrientes de cola de > 200 pA para el análisis de datos. La quinidina se usó como control positivo.

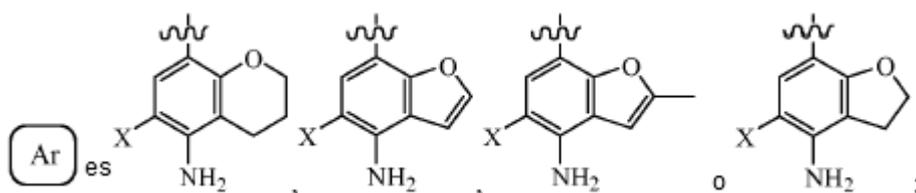
Numero de ejemplo	hERG (IC ₅₀)
37	>10 µM
44	>10 µM
50	>10 µM
53	>10 µM

REIVINDICACIONES

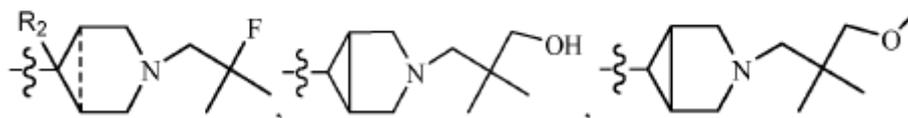
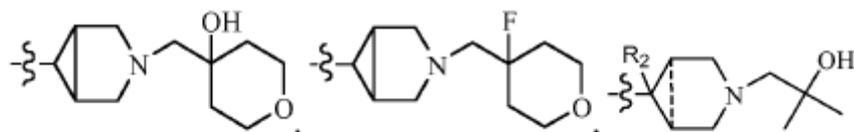
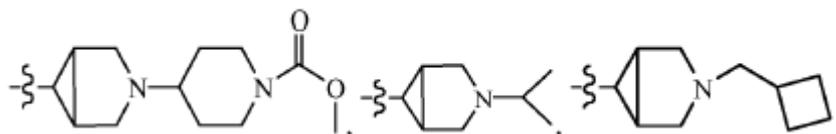
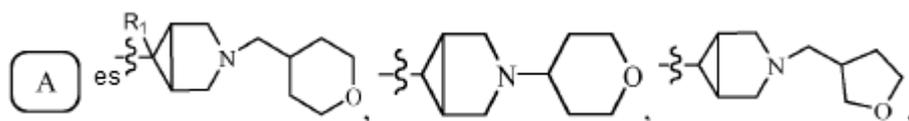
1. Un compuesto de la fórmula general (I),



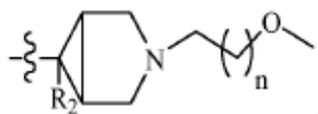
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,



X es halógeno o hidrógeno;



o



10

"~~~~~" es el punto de unión;

"-----" es enlace o no es un enlace;

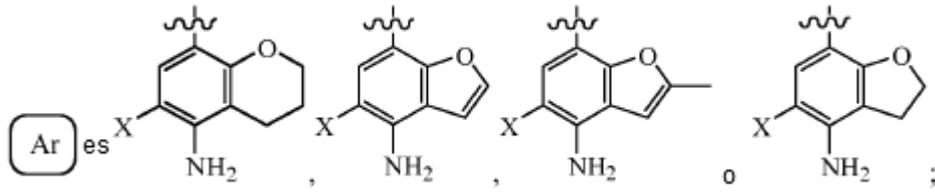
R₁ es hidrógeno, flúor o hidroxilo;

R₂ es hidrógeno o flúor; siempre que R₂ sea flúor cuando "-----" no es un enlace; y

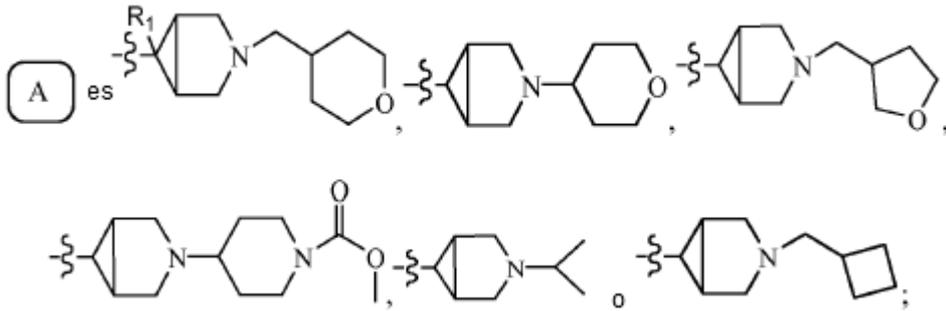
15

"n" es 1 o 2.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:



X es cloro, bromo o hidrógeno;

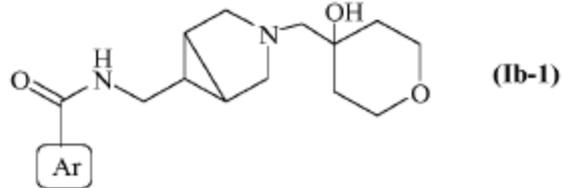


“” es el punto de unión; y

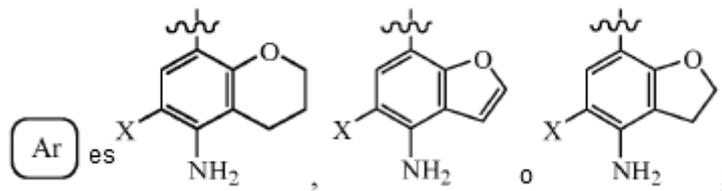
5 R₁ es hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de,

(a) un compuesto de fórmula (Ib-1):



o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

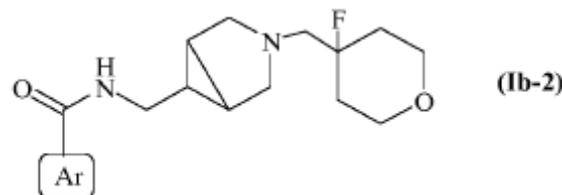


10

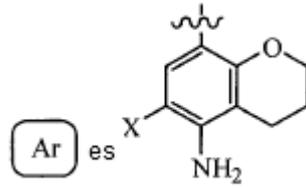
“” es el punto de unión;

X es cloro;

(b) un compuesto de fórmula (Ib-2):



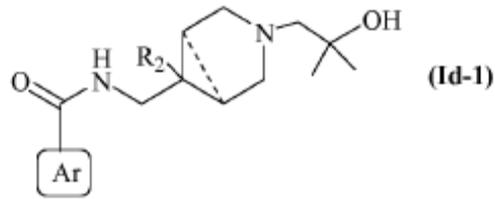
15 o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,



X es cloro;

“~” es el punto de unión;

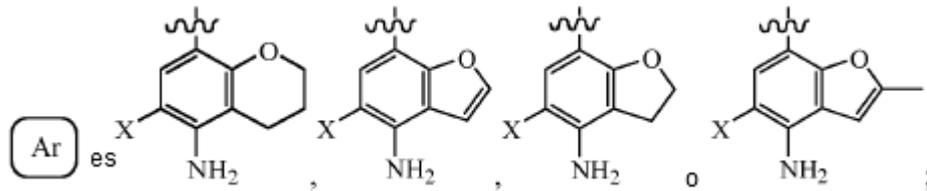
(c) un compuesto de fórmula (Id-1):



5

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

"-----" es un enlace o no es un enlace;

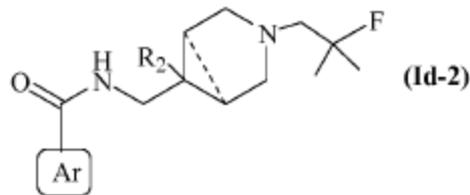


X es cloro o bromo;

10 “~” es el punto de unión;

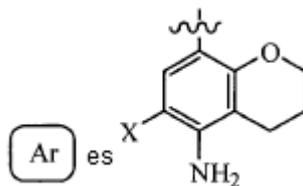
R₂ es hidrógeno o flúor, siempre que R₂ sea flúor cuando "-----" no es un enlace;

(d) un compuesto de fórmula (Id-2):

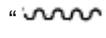


o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

15 "-----" es un enlace o no es un enlace;

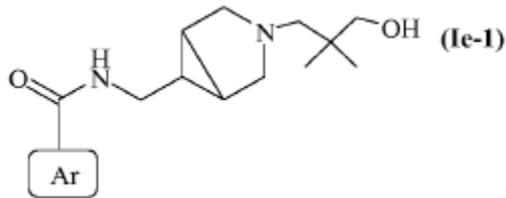


X es cloro;

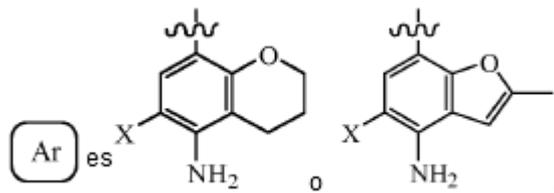
“” es el punto de unión;

R₂ es hidrógeno o flúor, siempre que R₂ sea flúor cuando "-----" no es un enlace;

(e) un compuesto de fórmula (Ie-1):



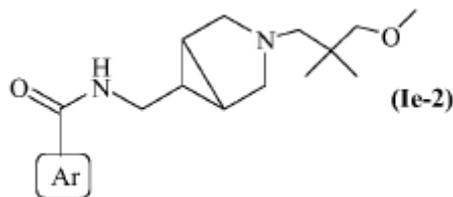
5 o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,



X es cloro;

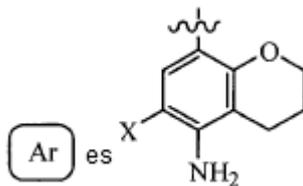
“” es el punto de unión;

(f) un compuesto de fórmula (Ie-2):



10

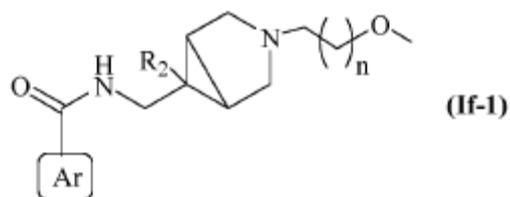
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, "-----" es un enlace o no es un enlace;



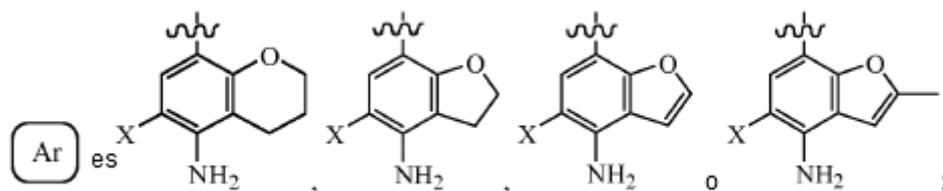
X es cloro;

“” es el punto de unión; y

15 (g) un compuesto de fórmula (If-1):



o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,



X es cloro o bromo;

R₂ es hidrógeno o flúor;

"n" es 1 o 2.

- 5 4. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- Clorhidrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 10 L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 15 L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- (R,S) 5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 20 L(+)-tartrato de (R,S) 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-bromo-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 25 Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 30 4-Amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 35 Clorhidrato de 4-Amino-5-cloro-2-metil-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-N-[[3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzo furan-7-carboxamida;

- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 5 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidina-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 10 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 15 Oxalato de 4-amino-5-bromo-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 4-amino-5-bromo-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-Amino-5-bromo-*N*-[[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 20 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 25 Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 30 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 35 L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 40 Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamida;

- L(+)-tartrato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 5 L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 10 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamida;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- L(+)-tartrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- 15 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- Oxalato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 20 Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida;
- Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamida; y
- 25 Oxalato de 4-amino-5-bromo-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de afecciones clínicas mediadas por el receptor 5-HT₄ seleccionado entre la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la depresión o los trastornos psiquiátricos.
- 30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión o trastornos psiquiátricos.
- 35

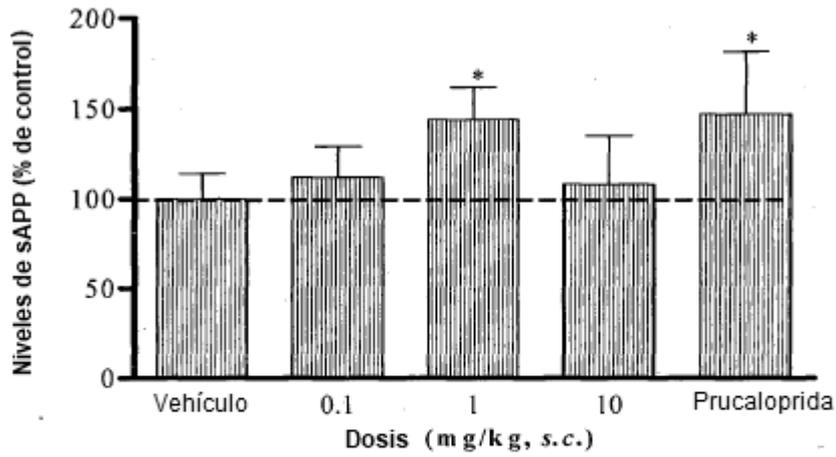


Figura 1

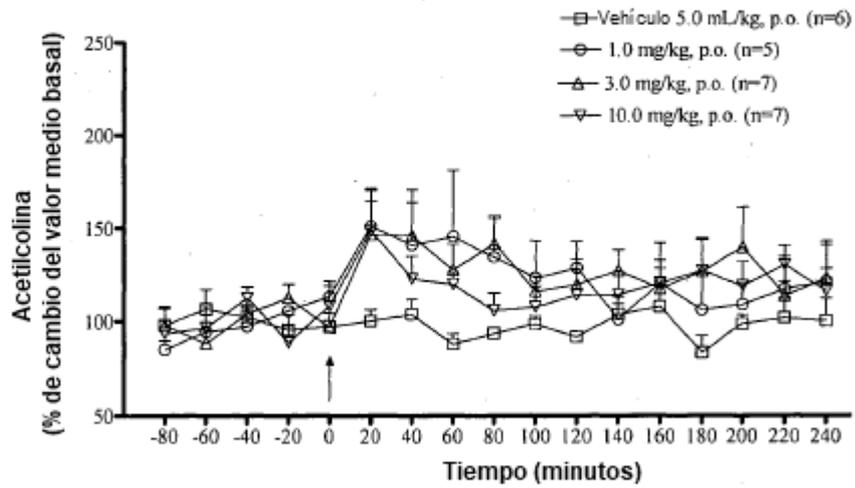


Figura 2

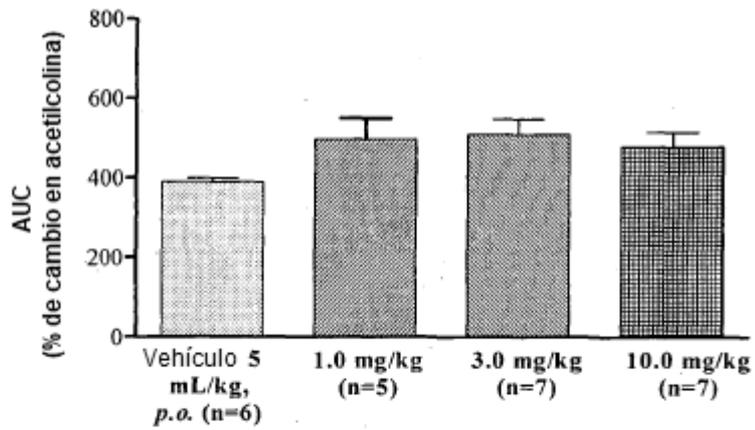


Figura 3

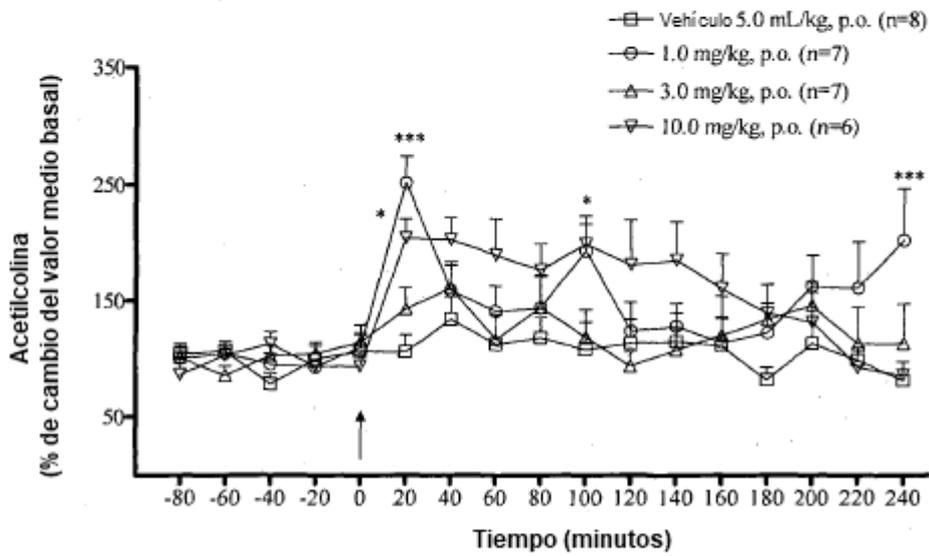


Figura 4

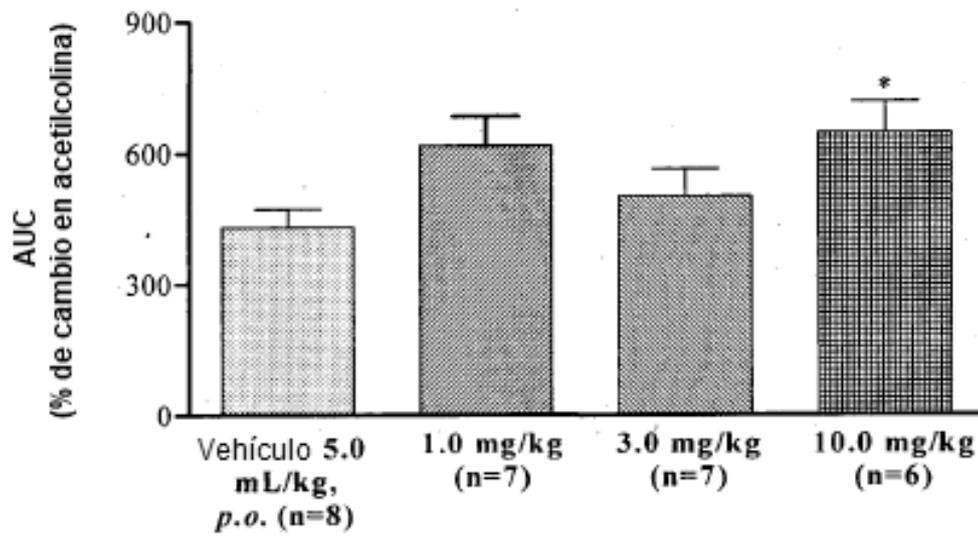


Figura 5