

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 473**

51 Int. Cl.:

C07D 211/72 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 263/38 (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2014** **PCT/US2014/056887**
87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15047978**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2014** **E 14848555 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 3049389**

54 Título: **Inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas, y método de uso de los mismos**

30 Prioridad:

26.09.2013 US 201361882813 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

CHDI FOUNDATION, INC. (100.0%)
350 Seventh Ave, Suite 200
New York, NY 10001, US

72 Inventor/es:

DOMINGUEZ, CELIA;
TOLEDO-SHERMAN, LETICIA M.;
PRIME, MICHAEL;
MITCHELL, WILLIAM y
WENT, NAOMI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 754 473 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas, y método de uso de los mismos

5 **[0001]** En este documento se describen ciertos inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos de su uso.

10 **[0002]** La quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) es una enzima en la ruta de degradación del triptófano que cataliza la conversión de la quinurenina (KYN) en 3-hidroxivinurenina (3-HK o 3-OH-KYN), que se degrada aún más agonista del receptor de NMDA excitotóxico QUIN (3-hidroxiantranilato oxigenasa). 3-OH-KYN y QUIN actúan sinérgicamente, es decir, 3-OH-KYN potencia significativamente las acciones excitotóxicas de QUIN. Los estudios de varios laboratorios han proporcionado evidencia de que el desplazamiento del metabolismo de la vía KYN lejos de la rama 3-OH-KYN/QUIN para aumentar la formación del neuroprotector KYNA (ácido kinurénico) en el cerebro conduce a la neuroprotección. Además de tener efectos en el cerebro, se contempla además la inhibición de KMO para impactar los tejidos periféricos. Por lo tanto, la inhibición de KMO puede ser útil en el tratamiento de enfermedades periféricas, así como enfermedades del cerebro. Además, la relación entre la inhibición de KMO y las elevaciones en AA (ácido antranílico) también podría tener efectos biológicos significativos.

20 **[0003]** También se ha informado que la expresión de KMO aumenta en condiciones inflamatorias o después de la estimulación inmune. El 3-OH-KYN, el producto de su actividad, se acumula en el cerebro de ratas neonatales con deficiencia de vitamina B-6 y causa citotoxicidad cuando se agrega a las células neuronales en cultivos primarios o cuando se inyecta localmente en el cerebro. Recientemente, se informó que las concentraciones relativamente bajas (nanomolar) de 3-OH-KYN pueden causar la muerte celular de las neuronas apoptóticas en cultivos neuronales primarios. De hecho, los estudios de actividad estructural han demostrado que 3-OH-KYN y otros o-amino fenoles pueden estar sujetos a reacciones oxidativas iniciadas por su conversión a quinoneiminas, un proceso asociado con la producción concomitante de radicales libres derivados del oxígeno. La participación de estas especies reactivas en la patogénesis de la muerte neuronal isquémica ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y se ha demostrado que los radicales libres derivados del oxígeno y la neurotransmisión mediada por glutamato cooperan en el desarrollo de la muerte neuronal isquémica.

30 **[0004]** También se demostró recientemente que la actividad de KMO está particularmente elevada en el cuerpo ciliar del iris y que el 3-OH-KYN neoformado se secreta en el fluido de la lente. Una acumulación excesiva de 3-OH-KYN en la lente puede causar cataratas.

35 **[0005]** QUIN es un agonista de un subgrupo de receptores NMDA y cuando se inyecta directamente en áreas del cerebro destruye la mayoría de los cuerpos celulares neuronales ahorrando fibras en terminales pasantes y neuronales. QUIN es un agonista relativamente pobre del complejo receptor NMDA que contiene las subunidades NR2C o NR2D, mientras que interactúa con una afinidad relativamente alta con el complejo receptor NMDA que contiene las subunidades NR2A y NR2B. El perfil de neurotoxicidad que se encuentra después de la inyección intraestriatal de QUIN se asemeja al que se encuentra en los núcleos basales de los pacientes con enfermedad de Huntington: mientras que la mayoría de las neuronas estriatales intrínsecas se destruyen, las neuronas teñidas con NADH-diaforasa (que ahora se consideran capaces de expresar óxido nítrico sintetasa) y Las neuronas que contienen el neuropéptido Y parecen estar libres de terminales axónicas y fibra pasante.

45 **[0006]** La infusión in vivo de KYNA ha demostrado modular la liberación sináptica de neurotransmisores críticos implicados en procesos cognitivos y facultades mentales afectivas, tales como acetilcolina (Ach), dopamina y glutamato; por lo tanto, la elevación de KYNA en el cerebro puede tener efectos en trastornos cognitivos y trastornos que surgen de, o están influenciados por, cambios en los niveles de los neurotransmisores glutamato, dopamina o Ach (como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Parkinson (PD), esquizofrenia, enfermedad de Huntington (HD), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y síndrome de Tourette).

50 **[0007]** In vitro, los efectos neurotóxicos del compuesto se han estudiado en diferentes sistemas modelo con resultados variables : la exposición crónica de cultivos corticoestriatales organotípicos a la concentración submicromolar de QUIN provoca signos histológicos de patología, se han obtenido resultados similares después de la exposición crónica de células neuronales cultivadas.

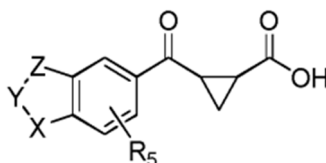
60 **[0008]** En modelos de trastornos neurológicos inflamatorios tales como encefalitis alérgica experimental, bacterianas y virales infecciones, isquemia global del prosencéfalo o traumatismo de la médula, los niveles de QUIN cerebrales son extremadamente elevada. Este aumento de la concentración de QUIN en el cerebro podría deberse a una concentración circulante elevada de la excitotoxina o a una síntesis aumentada de novo en microglia activada o en macrófagos infiltrantes. En los macacos infectados con retrovirus, se ha propuesto que la mayor parte del mayor contenido de QUIN cerebral (aproximadamente el 98%) se debe a la producción local. De hecho, se ha encontrado un aumento robusto en las actividades de IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa), KMO y quinureninasa en áreas de inflamación cerebral.

65 **[0009]** Los estudios previos han demostrado que agentes capaces de aumentar el contenido de KYNA en el cerebro

causa sedación, analgesia leve, aumento en el umbral convulsivo, y neuroprotección contra daños excitotóxica o isquémica. Además de las evidencias descritas anteriormente, se ha demostrado recientemente que varios compuestos capaces de aumentar la formación de KYNA cerebral pueden causar una disminución robusta en la neurotransmisión mediada por glutamato (GLU) al reducir las concentraciones de GLU en los espacios extracelulares cerebrales. Los documentos WO 2013/151707 A1 y WO 2013/033085 A1 describen compuestos que, según afirma, pueden usarse para reducir los signos o síntomas de ciertas enfermedades y trastornos que responden a la inhibición de la actividad de KMO. El documento WO 98/40344 A1 describe compuestos que supuestamente tienen actividad inhibidora de la enzima quinurenina-3-hidroxilasa.

[0010] Sigue existiendo la necesidad de compuestos que sean inhibidores eficaces de KMO y pueden ser utilizados en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

[0011] En consecuencia, se describe un compuesto de Fórmula I



Formula I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X se elige entre O y NR₁;

Y se elige entre (CR₂R₃)_n y C(O);

Z se elige entre CH₂, O, S y NR₄; R₁ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior; para cada aparición, R₂ y R₃ se eligen independientemente de hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido; R₅ se elige entre hidrógeno y halo; y

n es 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no se elija entre:

(1S, 2S) -2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;

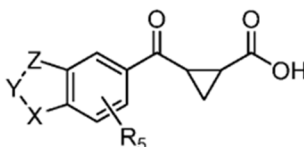
(1S, 2S)-2-[(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;

(1S, 2S)-2-[(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;

(1S, 2S)-2-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico; y

(1S, 2S)-2-[(2,2 -difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0012] También se describe un compuesto de Fórmula I



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde

X se elige entre O y NR₁;

Y se elige entre (CR₂R₃)_n y C(O);

Z se elige entre CH₂, O, S y NR₄;

R₁ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior; para cada aparición, R₂ y R₃ se eligen independientemente de hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

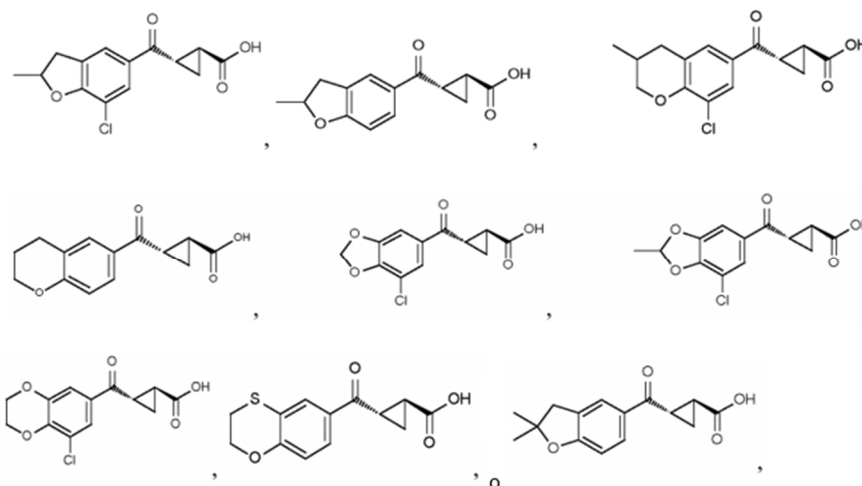
R₅ se selecciona de entre hidrógeno y halo; y n es 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no se elija entre:

(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;

(1S, 2S)-2-[(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-[(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido
 carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido
 carboxílico;
 (1S, 2S)-2-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico; y ácido
 (1S, 2S)-2-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico.

[0013] La invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] También se proporciona al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-monooxigenasa de quinurenina en un sujeto que necesita dicho tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección o trastorno es la enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, inducida por trauma neurodegenerativo, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastorno isquémico, hipoxia, demencia por infarto múltiple, trauma o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia, demencia senil, complejo de SIDA-demencia, encefalopatía inducida por SIDA, pan necrotizante agudo creatitis, enfermedad cerebral, inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central y/o periférico, rechazo de trasplante o trastorno inflamatorio cerebral.

[0016] También se proporciona una composición farmacéutica envasada que comprende al menos una composición farmacéutica descrita en el presente documento e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto que padece una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-monooxigenasa de quinurenina.

[0017] Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinados generalmente a tener los significados como se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo

de:

[0018] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar Un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

[0019] Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente poco práctico, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

[0020] "Alquilo" abarca de cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, por lo general de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo C₁-C₆ alquilo incluye tanto alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El alquilenos es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquilenos generalmente tendrán de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, Co alquilenos indica un enlace covalente y C₁de alquilenos es un metileno grupo. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" debe incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

[0021] "Ariilo" indica un anillo de carbono aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 6 a 12 o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ariilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). En algunos casos, ambos anillos de un grupo ariilo policíclico son aromáticos (por ejemplo, naftilo). En otros casos, los grupos ariilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquilenos, heterocicloalquilo, heterocicloalquilenos) fusionado a un anillo aromático, siempre que el grupo ariilo policíclico esté unido a la estructura madre a través de un átomo en el anillo aromático. Por lo tanto, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo ariilo, mientras que el 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo ariilo. Del mismo modo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo ariilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de nitrógeno no aromático) no se considera un grupo ariilo. Sin embargo, el término "ariilo" no abarca ni se solapa con "heteroariilo", como se define en el presente documento, independientemente del punto de unión (por ejemplo, tanto quinolin-5-ilo como quinolin-2-ilo son grupos heteroariilo). En algunos casos, ariilo es fenilo o naftilo. En ciertos casos, ariilo es fenilo. A continuación se describen ejemplos adicionales de grupos ariilo que comprenden un anillo de carbono aromático fusionado con un anillo no aromático.

[0022] "Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, completamente saturado que tiene el número indicado de carbono átomos, por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclohexilo, así como grupos de anillos puenteados y enjaulados (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano). Además, un anillo de un grupo cicloalquilo policíclico puede ser aromático, siempre que el grupo cicloalquilo policíclico esté unido a la estructura original a través de un carbono no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono no aromático) es un grupo cicloalquilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilo. A continuación se describen ejemplos de grupos cicloalquilo policíclicos que consisten en un grupo cicloalquilo fusionado a un anillo aromático.

[0023] "Cicloalquilenos" indica un anillo carbocíclico no aromático, que contiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo) y al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del cicloalquilo correspondiente. Los grupos cicloalquilenos pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquilenos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillos puenteados y enjaulados (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Además, un anillo de un grupo cicloalquilenos policíclico puede ser aromático, siempre que el grupo alquilenos policíclico esté unido a la estructura original a través de un átomo de carbono no aromático. Por ejemplo, el inden-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono no aromático) se considera un grupo cicloalquilenos, mientras que el inden-4-ilo (en el que el resto está unido a la estructura principal a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilenos. A continuación se describen ejemplos de grupos cicloalquilenos policíclicos que consisten en un grupo cicloalquilenos fusionado a un anillo aromático.

[0024] "Heteroarilo" indica un anillo aromático que contiene el número indicado de átomos (p. ej., 5 a 12, o heteroarilo de 5 a 10 miembros) constituido por uno o más heteroátomos (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados de N, O y S y con los átomos del anillo restantes siendo carbono. Los grupos heteroarilo no contienen átomos de S y O adyacentes. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 1. A menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo puede estar unido a la estructura original por un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Por ejemplo, "piridilo" incluye grupos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y "pirrolilo" incluye grupos 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo. Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heteroarilo, puede, donde la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permite, existir en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente en un anillo heteroarilo de azufre, puede, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y grupos de permisos, existe en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o SO_2). Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos).

[0025] En algunos casos, un grupo heteroarilo es monocíclico. Los ejemplos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol (p. ej., 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (p. ej., 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (p. ej., 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) y tetrazina.

[0026] En algunos casos, los dos anillos de un grupo heteroarilo policíclico son aromáticos. Los ejemplos incluyen indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofurano, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrol[3,2-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, 1H-pirrol[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, isoxazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, oxazolo[4,5-b]piridina, isoxazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, isoxazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, isoxazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, isotiazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tiazolo[4,5-b]piridina, isotiazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, isotiazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, isotiazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-c]piridina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina (p. ej., 1,8-naftiridina, 1, 7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina), imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]tiazol, 1H-pirazolo[4,3-d]tiazol e imidazo[2,1-b]tiazol.

[0027] En otros casos, grupos de heteroarilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno) fusionado a un anillo heteroarilo, siempre que el grupo heteroarilo policíclico está unido a la estructura parental a través de un átomo en el anillo aromático. Por ejemplo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo heteroarilo, mientras que 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo heteroarilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que consisten en un anillo heteroarilo fusionado a un anillo no aromático.

[0028] "Heterocicloalquilo" indica un anillo no aromático, completamente saturado que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 7, heterocicloalquilo miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados de N, O y S y con los átomos del anillo restantes siendo carbono. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen oxirano, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heterocicloalquilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes permisos, existe en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Los ejemplos incluyen piperidinil N-óxido y morfolinil-N-óxido. Además, cuando está presente en un azufre anillo heterocicloalquilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes permisos, existe en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o $-SO_2-$). Los ejemplos incluyen tiomorfolina S-óxido y tiomorfolina S,S-dióxido. Además, un anillo de un grupo heterocicloalquilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), siempre que el grupo heterocicloalquilo policíclico esté unido a la estructura original a través de un átomo de carbono o nitrógeno no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo grupo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalquilo policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalquilo fusionado a un anillo aromático.

[0029] "Heterocicloalqueno" indica un anillo no aromático que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 10, o de 3 a 7 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados entre N, o y S y con los átomos del anillo restantes carbono, y al menos un doble enlace derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos adyacentes de carbono, átomos de nitrógeno

adyacente, o átomos de carbono y nitrógeno adyacentes de la heterocicloalquilo correspondiente. Los grupos heterocicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos, tricíclicos). Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heterocicloalqueno, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes permisos, existe en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente en un anillo heterocicloalqueno de azufre, que puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes permisos, existe en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o $-SO_2^-$). Los ejemplos de grupos heterocicloalqueno incluyen dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dihidrotiofenilo (por ejemplo, 2,3-dihidrotiofenilo, 2,5-dihidrotiofenilo), dihidropirrolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), piranilo, dihidropiranilo (p. ej., 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiridinilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2, 3,6-tetrahidropiridinil) y dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Además, un anillo de un grupo heterocicloalqueno policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), siempre que el grupo heterocicloalqueno policíclico esté unido a la estructura original a través de un átomo de carbono o nitrógeno no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2-dihidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalqueno, mientras que el grupo 1,2 -dihidroquinolin-8-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalqueno. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalqueno policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalqueno fusionado a un anillo aromático.

[0030] Los ejemplos de anillos policíclicos que consisten en un anillo aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo) fusionado a un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno) incluyen indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4- tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidrobenczofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dihidrobenczo[c]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]oxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[b]tiofenilo, 1,3-dihidrobenczo[c]tiofenilo, 1,3-dihidrobenczo[c]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenczo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrollo[3,4-d]tiazolilo, 4, 5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinilo, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofura n-2(3H)-ona, benzofurano-3(2H)-ona, isobenzofurano-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, 4,5-dihidropirrollo[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-dihidropirazol[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4 (3H)-ona, quinazolin-4 (3H)-ona, quinazolina-2,4(1H, 3H)-diona, quinoxalina-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H, 4H)-diona, cinolin-4 (3H)-ona, piridina-2(1H)-ona, pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-4 (3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrollo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrollo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazol[3,4-d]tiazol-3-ona y 4,5-dihidropirrollo[3,4-d]tiazol-6-ona. Como se discute aquí, si cada anillo se considera un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno está determinado por el átomo a través del cual el resto está unido a la estructura original.

[0031] Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Un grupo alcoxi además pretende abarcar un grupo cicloalquilo, como se definió anteriormente, que también está unido a través de un puente de oxígeno. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

[0032] El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0033] El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado o grupo está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se excede. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que tiene al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando el (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

[0034] Los términos alquilo "sustituido" (incluyendo sin limitación alquilo inferior), cicloalquilo, arilo (incluyendo sin limitación fenilo), heterocicloalquilo (incluyendo sin limitación morfolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il, indolin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo e isoindolin-2-ilo) y heteroarilo (incluidos, entre otros, piridinilo), a menos que se defina expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en el que uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente independientemente elegido entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_2)$ O (p. ej., metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los

hidrógenos de guanidina se reemplazan con un ácido inferior -alquilo, -NR^bR^c, halo, ciano, oxo (como sustituyente del heterocicloalquilo), nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a, donde R^a se elige de C₁-C₆ opcionalmente sustituido alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido arilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona de entre H, C₁-C₆ opcionalmente sustituido alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo-C₁-C₄ alquilo, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -C₁-C₄ alquilo-OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituto del heteroarilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(alquilo C₁-C₄) (alquilo C₁-C₄), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquilo) C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquilo) C(O) (fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂ (C₁-C₄ alquilo), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂ (C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloC₁-C₄ alquilo).

[0035] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O- (sustituido alquilo)) en la que "alquilo sustituido" es como se describe aquí. "Alcoxi sustituido" también incluye glucósidos (es decir, de glicosilo grupos) y derivados del ácido ascórbico.

[0036] El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^d donde cada R^d se selecciona independientemente entre: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcocicarbonilo, sulfenilo y sulfonilo opcionalmente sustituido, cada uno como se describe en el presente documento, y siempre que solo un R^d pueda ser hidroxilo. El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d, y NR^dR^d, cada uno como se describe anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0037] "Aminocarbonilo" abarca un grupo de la fórmula -(C=O) (amino opcionalmente sustituido) en el que sustituido amino es como se describe en el presente documento.

[0038] "Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃ (C=O)-.

[0039] Por "alcocicarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi) (C=O), adscritos a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, un grupo alcocicarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo.

[0040] Por "amino" se entiende el grupo -NH₂.

[0041] El término "sulfenilo" incluye los grupos: -S(O)-((C₁-C₆) alquilo sustituido opcionalmente), -S(O)opcionalmente sustituido arilo), -S(O)opcionalmente sustituido heteroarilo), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

[0042] El término "sulfonilo" incluye los grupos -S(O₂)-(opcionalmente sustituido (C₁-C₆) alquilo), -S(O₂) arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂) heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂) heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclioxi opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

[0043] El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquil sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquil sustituido)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo y en el que el alquilo sustituido, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo son como se describe en el presente documento.

[0044] El término "alcocicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-OC(O)- en el que el grupo está

unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo sustituido es como se describe en el presente documento.

[0045] Los "glucósidos" se refieren a cualquiera de una serie de derivados de azúcar que contienen un grupo sin azúcar unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno de un azúcar y que en la hidrólisis produce ese azúcar. Un ejemplo de un grupo glucosilo es glucosilo.

[0046] "Derivados de ácido ascórbico" o "derivados de ácido ascórbico" se refieren a cualquiera de un número de derivados que contienen un grupo no de azúcar unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno de ácido ascórbico y de que el ácido ascórbico rendimiento de hidrólisis (es decir, (R)-5-((S)-1,2-dihidroxietil)-3,4-dihidroxiurano-2(5H)-ona).

[0047] "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Los "enantiómeros" son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El símbolo "(±)" puede usarse para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. Un "compuesto meso" o "isómero meso" es un miembro no ópticamente activo de un conjunto de estereoisómeros. Los isómeros meso contienen dos o más estereocentros pero no son quirales (es decir, existe un plano de simetría dentro de la molécula). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema CahnIngold-Prelog RS. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos y/o descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, isómeros meso y otras formas estereoisoméricas. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los enantiómeros, diastereómeros, mesómeros y otras formas estereoisoméricas posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas pueden prepararse usando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. A menos que se especifique lo contrario, cuando los compuestos descritos y/o descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros E y Z.

[0048] Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomerización. La tautomerización es una forma de isomerización e incluye la tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. La tautomerización prototrópica o la tautomerización por desplazamiento de protones implica la migración de un protón acompañado de cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un enlace doble adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), se puede alcanzar un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización de cetoenol. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la feno-ceto tautomerización. Un ejemplo específico de la tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4 (1H)-ona. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen restos capaces de tautomerización, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan todos los tautómeros posibles.

[0049] Formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en este documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0050] Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato como acetato, $\text{HOOC-CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ donde n es 0-4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0051] Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar ácido sales de adición de compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0052] El término "profármaco" se refiere a una sustancia administrada en una forma inactiva o menos activa que se transforma a continuación (por ejemplo, mediante procesamiento metabólico del profármaco en el cuerpo) en un

compuesto activo. El fundamento de la administración de un profármaco es optimizar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del fármaco. Los profármacos se pueden obtener haciendo un derivado de un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I u otro compuesto descrito y/o descrito aquí) que sufrirá una transformación en las condiciones de uso (por ejemplo, dentro del cuerpo) para formar el compuesto activo. La transformación del profármaco en el compuesto activo puede proceder espontáneamente (por ejemplo, mediante una reacción de hidrólisis) o puede ser catalizada o inducida por otro agente (por ejemplo, una enzima, luz, ácido o base, y/o temperatura). El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso (por ejemplo, una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco, o las condiciones ácidas del estómago) o el agente puede suministrarse de manera exógena. Los profármacos se pueden obtener convirtiendo uno o más grupos funcionales en el compuesto activo en otro grupo funcional, que luego se convierte de nuevo en el grupo funcional original cuando se administra al cuerpo. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede convertirse en un grupo sulfonato, fosfato, éster o carbonato, que a su vez puede hidrolizarse in vivo nuevamente al grupo hidroxilo. De manera similar, un grupo funcional amino se puede convertir, por ejemplo, en un grupo funcional amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar in vivo nuevamente al grupo amino. Un grupo funcional carboxilo puede convertirse, por ejemplo, en un éster (incluidos los ésteres de sililo y tioésteres), un grupo funcional amida o hidrazida, que puede hidrolizarse in vivo de nuevo al grupo carboxilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de fosfato, acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales (tales como grupos de alcohol o amina) presentes en los compuestos de Fórmula I y otros compuestos descritos y/o descritos aquí.

[0053] Los compuestos descritos y/o descritos en el presente documento formas isotópicas pueden ser enriquecidos, por ejemplo, enriquecido en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización, el compuesto contiene al menos un átomo de deuterio. Tales formas deuteradas pueden hacerse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en las patentes de los Estados Unidos números 5,846,514 y 6,334,997. Tales compuestos deuterados pueden mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los compuestos descritos y/o descritos aquí. Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando varios métodos, tales como los descritos en: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E., Synthesis of Radiolabeled Compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0054] Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

[0055] Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.

[0056] Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos). Tales no covalentes complejos se incluyen en el término "compuesto".

[0057] El término 'enlace de hidrógeno' se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo, átomo relativamente electronegativo (también conocido como donador de enlaces de hidrógeno). Los donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados se conocen bien en química médica (GC Pimentel y AL McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

[0058] "Vínculo aceptor de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que es sp^2 hibridado, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

[0059] El término "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que lleva un hidrógeno. grupo que contiene un anillo de nitrógeno o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno de anillo.

[0060] Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y están destinados para indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas acoplables a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

[0061] El término "agente activo" se usa para indicar una sustancia que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es una sustancia que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico neurodegenerativo.

[0062] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración

de la progresión de la enfermedad, o prevención de, por ejemplo la enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de KMO y la modulación de los metabolitos de la ruta de la quinurenina (como la quinurenina, el ácido quinurénico, el ácido antranílico, la 3-OH-quinurenina, el ácido 3-OH antranílico o el ácido quinolínico). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para tratar los síntomas de la ruta o enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir los signos o efectos secundarios de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una entidad de cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para evitar un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de QUIN asociado con la muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para efectuar un aumento en el nivel de KYNA asociado con la salud de las células neuronales. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para aumentar las propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras asociadas con niveles reducidos de QUIN y niveles incrementados de KYNA. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular un proceso inflamatorio en el cuerpo, que incluye pero no se limita a inflamación en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, o meninges. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular la producción de citoquinas responsables de montar una respuesta inmune efectiva (como IL-1 beta o TNF-alfa) o una cantidad suficiente para afectar la actividad proinflamatoria de monocitos/macrófagos en la periferia o en el cerebro en condiciones donde la barrera hematoencefálica está comprometida, como en la esclerosis múltiple).

[0063] En los métodos descritos en este documento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede también ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para reducir de forma detectable la progresión de la neurodegenerativa enfermedad, o prevenir el paciente al que se administra al menos un compuesto, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento, se da por presentar síntomas de la enfermedad neurodegenerativa. En algunos métodos descritos aquí para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en el nivel de muerte celular neuronal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para disminuir significativamente el nivel de muerte neuronal al efectuar una disminución detectable en la cantidad de QUIN, y un aumento en la cantidad de quinurenina, KYNA o ácido antranílico.

[0064] Además, una cantidad se considera que es una cantidad terapéuticamente eficaz si se caracteriza como tal por al menos uno de los criterios anteriores o condiciones experimentales, independientemente de cualquier resultado inconsistente o contradictorio bajo un conjunto diferente de criterios o condiciones experimentales.

[0065] El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de KMO" se refiere a una disminución en la actividad de KMO como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí, en relación con la actividad de KMO en ausencia de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí con KMO, o debido a la interacción de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de KMO. Por ejemplo, la presencia del al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí, puede disminuir la actividad de KMO al unirse directamente al KMO, al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de KMO, o por (directa o indirectamente) disminuyendo la cantidad de KMO presente en la célula u organismo.

[0066] "Inhibición de la actividad KMO" se refiere a una disminución en la actividad KMO como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, se describe en el presente documento, en relación con la actividad de KMO en el ausencia del al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí con KMO o con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de KMO.

[0067] La inhibición de la actividad de KMO también se refiere a una inhibición observable de la producción de 3-HK y QUIN en un ensayo estándar tal como el ensayo descrito a continuación. La inhibición de la actividad de KMO también se refiere a un aumento observable en la producción de KYNA. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, descrito en la presente memoria tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, descrito en este documento tiene un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 100 micromolar. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, se describe en el presente documento tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 10 nanomolar.

[0068] La "actividad de KMO" también incluye la activación, redistribución, reorganización o protección de una o más proteínas asociadas a la membrana de KMO (como los receptores que se encuentran en las mitocondrias), o los sitios de unión pueden sufrir una redistribución y protección que puede iniciar la transducción de señales. La actividad de KMO también puede modular la disponibilidad de quinurenina, que puede afectar la síntesis o producción de QUIN, KYNA, ácido antranílico y/o 3-HK.

[0069] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad KMO" es una enfermedad en la que la inhibición de KMO proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, disminución en la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, prevención o mejora de una respuesta inflamatoria o inhibición de la actividad aberrante y/o muerte de ciertos tipos de células (como las células neuronales).

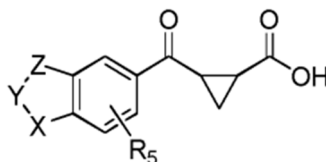
[0070] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

- a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) inhibir la progresión de la enfermedad;
- c) ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- d) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

[0071] "Sujeto" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en la terapia humana y aplicaciones veterinarias. en algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero; y en algunas realizaciones, el sujeto es humano.

[0072] El término "enfermedad", como se usa en el presente documento se pretende que sea generalmente sinónimos, y se utiliza de forma intercambiable con, los términos "trastorno" y "condición" (como en una condición médica), en la que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una o más de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, generalmente se manifiesta al distinguir signos y síntomas, y causa que el ser humano o animal tener una duración o calidad de vida reducida.

[0073] Se describe un compuesto de Fórmula I



Formula I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- X se elige entre O y NR₁;
- Y se elige entre (CR₂R₃)_n y C(O);
- Z se elige entre CH₂, O, S y NR₄;
- R₁ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior;
- para cada aparición, R₂ y R₃ se eligen independientemente de hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
- R₅ se selecciona de entre hidrógeno y halo; y
- n es 1 o 2;
- con la condición de que el compuesto de Fórmula I no se elija entre:
- (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
- (1S, 2S)-2-[(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;
- (1S, 2S)-2-[(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico;
- (1S, 2S)-2-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico; y
- (1S, 2S)-2-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0074] En algunas divulgaciones, X es O.

[0075] En algunas divulgaciones, X es NR₁. En algunas divulgaciones, R₁ es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R₁ es metilo.

[0076] En algunas divulgaciones, Y es (CR₂R₃)_n.

[0077] En algunas divulgaciones, Y es $(CR_2R_3)_n$ y n es 1. En algunas divulgaciones, R_2 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R_2 es alquilo inferior. En algunas divulgaciones, R_2 es metilo. En algunas divulgaciones, R_2 es halógeno. En algunas divulgaciones, R_2 es flúor. En algunas divulgaciones, R_3 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R_3 es alquilo inferior. En algunas divulgaciones, R_3 es metilo. En algunas divulgaciones, R_3 es halógeno. En algunas divulgaciones, R_3 es flúor.

[0078] En algunas divulgaciones, Y es $(CR_2R_3)_n$ y N es 2. En algunas divulgaciones, R_2 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R_3 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, Y es $CH_2CH(CH_3)$.

[0079] En algunas divulgaciones, Y es C(O).

[0080] En algunas divulgaciones, Z es S.

[0081] En algunas divulgaciones, Z es O.

[0082] En algunas divulgaciones, Z es CH_2 .

[0083] En algunas divulgaciones, Z es NR_4 . En algunas divulgaciones, R_4 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R_4 es metilo.

[0084] En algunas divulgaciones, R_5 se selecciona de entre hidrógeno y cloro. En algunas divulgaciones, R_5 es hidrógeno. En algunas divulgaciones, R_5 es cloro.

[0085] También se proporciona un compuesto seleccionado de

(1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] También se describe un compuesto seleccionado de (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;

(1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico; y
 (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico;
 (1S, 2S)-2-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodimidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico;
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodimidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico; y
 (1S, 2S)-2-(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodimidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] Los métodos para obtener el compuesto, o la sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos aquí serán evidentes para los expertos en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en el presente documento.

[0088] Se describe un método para inhibir la actividad catalítica de KMO, que comprende poner en contacto dicho KMO con una cantidad eficaz de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí.

[0089] También se describe un método de tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad KMO en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, descrito aquí.

[0090] También se describe un método de tratamiento de una patología neurodegenerativa mediada por la actividad KMO en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento.

[0091] También se describe un método para tratar trastornos mediados por (o al menos en parte por) la presencia de 3-OH-KYN, QUIN y/o KYNA. También se proporciona un método para tratar una afección degenerativa o inflamatoria en la que está implicada una mayor síntesis en el cerebro de QUIN, 3-OH-KYN o una mayor liberación de GLU y que puede causar daño neuronal.

[0092] Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedad de Huntington y otros trastornos de poliglutamina, tales como ataxias espinocerebelosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos de neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por trauma, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastornos isquémicos que incluyen accidente cerebrovascular (isquemia focal), hipoxia, demencia multiinfarto, consecuencias de traumatismo o daño cerebral, daño a la médula espinal, la demencia, como la demencia senil y el complejo demencia-SIDA, la encefalopatía inducida por el SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas causadas por parásitos virales, bacterianos y de otro tipo, por ejemplo, el sistema nervioso central general (SNC)) infecciones como virales, bacterianas o parásitos, por ejemplo, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*) shock séptico y malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, síntomas de abstinencia de analgesia y opiáceos, conducta alimentaria, trastornos psiquiátricos, como insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit severo en la memoria de trabajo, déficit severo en el almacenamiento de memoria a largo plazo, disminución de la cognición, déficit severo en la atención, déficit severo en el funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesamiento de la información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad de pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de desempeño, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés agudo, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes y complicaciones de los mismos, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que pueden usar una discapacidad severa y generalizada en el pensamiento, el sentimiento y el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por anormalidades del estado emocional, tales como, sin limitación, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involuntaria, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión causada por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debido a afecciones médicas generales, trastornos del estado de ánimo no especificados de otra manera y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias. Dicha enfermedad también incluye, por ejemplo, pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento, y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento, intoxicación por monóxido de carbono, paro cardíaco o insuficiencia cardíaca y shock hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, como variantes de epilepsia Grand mal y petit mal y epilepsia compleja parcial, Diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso (p. ej., discinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, drogadicción, dolor y cataratas), dependencia de drogas, abstinencia de drogas, trastornos de la alimentación, síndrome de Guillain Barr y otras neurofatías, enfermedad hepática falopatia, enfermedad inmunitaria, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico dirigido a modificar las respuestas biológicas (por ejemplo, administraciones de interferones o interleucinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (trauma, politraumatismo)), Trastornos mentales y del comportamiento, enfermedad metabólica, enfermedad del dolor o trastorno seleccionado de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neurofático o migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neurofático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia orgánica múltiple, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos que incluyen linfomas y otros trastornos sanguíneos malignos, enfermedad del sistema nervioso (neurol de alta presión. Síndrome, infección), adicción a la nicotina y otros trastornos adictivos que incluyen alcoholismo, cannabis, benzodiazepina, barbitúricos, dependencia de morfina y cocaína, cambio en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón del sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, auto reproche, culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación psicomotora o retraso, disminución de la capacidad de pensar, concentración o decisión, como agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espinocerebelosa, lupus eritematoso sistémico, daño traumático en el cerebro y la médula espinal, y síndromes de temblor y diferentes trastornos del movimiento (discinesia). Mal equilibrio, braquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, microgria, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo a la disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinación, apatía, deterioro en el pensamiento abstracto.

[0093] Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, que se refieren a enfermedades

y trastornos del corazón y del sistema circulatorio. Estas enfermedades a menudo se asocian con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, entre otras, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión e hipotensión.

[0094] Otras de tales enfermedades incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en donde las células de diversos tejidos y órganos exhiben patrones aberrantes de crecimiento, proliferación, migración, señalización, senescencia y muerte. En general, la enfermedad hiperproliferativa se refiere a enfermedades y trastornos asociados con la proliferación incontrolada de células, que incluye, entre otros, el crecimiento incontrolado de células de órganos y tejidos que da como resultado cánceres y tumores benignos. Los trastornos hiperproliferativos asociados con las células endoteliales pueden provocar enfermedades de angiogénesis como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad y diversas retinopatías, así como la proliferación de EC y células del músculo liso que causan restenosis como consecuencia de la colocación de stent en el tratamiento de la aterosclerosis. Los trastornos hiperproliferativos que involucran fibroblastos (es decir, fibrogénesis) incluyen, pero no se limitan a, desórdenes de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) como la degeneración macular relacionada con la edad, la remodelación cardíaca y la falla asociada con el infarto de miocardio, la cicatrización excesiva de heridas como ocurre comúnmente como una consecuencia de cirugía o lesión, queloides y tumores fibroides y colocación de stent.

[0095] Las enfermedades adicionales incluyen rechazo de trasplante (supresión de células T) y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios cerebrales que incluyen malaria y tripanosomiasis africana, accidente cerebrovascular y meningitis neumocócica.

[0096] También se proporciona al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos de tratamiento descrito en el presente documento en el que el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento es el único agente activo dado al sujeto y también incluye métodos de tratamiento en los que el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí se administra al sujeto en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

[0097] En general, al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, y otros factores bien conocidos por el experto en la materia. El medicamento se puede administrar al menos una vez al día, como una o dos veces al día.

[0098] En algunas realizaciones, al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento se administra como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en este documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

[0099] Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para la administración al animal que se está tratando. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado junto con un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento, es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento.

[0100] Vehículos o componentes farmacéuticamente aceptables ejemplares de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; soluciones tampón de fosfato; emulsionantes, como los TWEENS; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de tabletas; estabilizadores; antioxidantes conservantes agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

[0101] Los agentes activos opcionales pueden incluirse en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en este documento.

[0102] Las concentraciones efectivas del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en el presente documento descrito en el presente documento se mezclan con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. En los casos en que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en la presente memoria presenta una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar compuestos. Dichos

métodos son conocidos por los expertos en esta técnica e incluyen, entre otros, el uso de codisolventes, como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

[0103] Al mezclar o añadir el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluido el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe aquí en el vehículo elegido. La concentración efectiva suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

[0104] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, sublingual, transdérmica, a través de la administración bucal, rectal, como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de unidades de dosificación.

[0105] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para uso oral, tales como por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen del 0,1 al 99% de al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen al menos 5% (% en peso) de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí. Algunas realizaciones contienen del 25% al 50% o del 5% al 75% de al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento.

[0106] Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes para enmascarar el sabor y agentes colorantes.

[0107] Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas composiciones farmacéuticas también pueden contener un demulcente.

[0108] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria se pueden incorporar en preparaciones orales líquidas tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en el presente documento pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monoleato de sorbitán o acacia), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol étilico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).

[0109] Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, Avicel RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metilo parabeno y benzoato de sodio.

[0110] Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes; puede ser un fosfáido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de etileno óxido con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como el sustituto de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietileno sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil, o n-propil p-hidroxibenzoato.

[0111] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes como los establecidos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones farmacéuticas pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0112] Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monoleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monoleato de polioxietilensorbitán.

[0113] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente.

[0114] Las tabletas típicamente comprenden adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los deslizantes como el dióxido de silicio pueden usarse para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Los agentes colorantes, como los tintes FD&C, se pueden agregar para la apariencia. Los edulcorantes y aromatizantes, como el aspartamo, la sacarina, el mentol, la menta y los sabores de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas (incluidas las formulaciones de liberación prolongada y liberación prolongada) típicamente comprenden uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de los componentes del vehículo a menudo depende de consideraciones secundarias como el sabor, el costo y la estabilidad de almacenamiento.

[0115] Dichas composiciones farmacéuticas también pueden recubrirse por métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento se libera en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, revestimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

[0116] Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el activo ingrediente se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[0117] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

[0118] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o técnicas de infusión. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo. En muchas composiciones farmacéuticas para administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el vehículo para administración parenteral se elige entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

[0119] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga.

Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0120] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento puede formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica sobre la piel y las membranas mucosas, como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo. Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden estar en cualquier forma, incluidas, por ejemplo, soluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, humectantes, aerosoles, parches para la piel y similares.

[0121] Dichas soluciones pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01% -10%, pH 5-7, con sales apropiadas. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí también puede formularse para administración transdérmica como un parche transdérmico.

[0122] Las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento pueden mezclarse con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoina, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2 y similares.

[0123] Otros materiales adecuados para su uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que se pueden usar solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[0124] Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monoricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de iso-propilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de arca, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propulsores, tales como propano, butano, isobutano, dimetiléter, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoetil éter, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, tetrahidrofurano; humectantes, como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina, y polvos, como tiza, talco, tierra de fullers, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquil amonio, esmectitas de trialquil arilamonio, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógena, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio y monoestearato de etilenglicol.

[0125] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en este documento también se puede administrar tópicamente en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, como el colesterol, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

[0126] Otras composiciones farmacéuticas útiles para lograr la administración sistémica del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en el presente documento incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden típicamente una o más sustancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente.

[0127] Las composiciones farmacéuticas para inhalación normalmente se pueden proporcionar en la forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

[0128] Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad se puede elegir entre una amplia variedad de moléculas que funcionan de diferentes maneras para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos del compuesto, o de la sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos aquí. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración de la piel y potenciadores de la absorción.

[0129] Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes activos adicionales que se pueden elegir entre una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes formas para mejorar los efectos terapéuticos del compuesto, o farmacéuticamente sal aceptable o profármaco del mismo, que se describe en este documento. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean típicamente en las composiciones farmacéuticas a un nivel que varía de 0,01% a 15%. Algunas realizaciones contienen de 0,1% a 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de 0,5% a 5% en peso de la composición.

[0130] También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas. Dichas composiciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento, e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-monooxigenasa de quinurenina. La composición farmacéutica envasada puede incluir proporcionar información de prescripción del documento; por ejemplo, a un paciente o proveedor de atención médica, o como una etiqueta en una composición farmacéutica empaquetada. La información de prescripción puede incluir, por ejemplo, información de eficacia, dosificación y administración, contraindicación y reacciones adversas relacionadas con la composición farmacéutica.

[0131] En todo lo anterior, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento puede administrarse solo, como mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

[0132] Se proporciona en el presente documento al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento para su uso en métodos para tratar la enfermedad de Huntington, incluido el tratamiento de la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y uno o más agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero sin limitarse a, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, cloropromazina, tioridazina, sulprida, quetiapina, clozapina y risperidona. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. Como resultado, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, Cloropromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina, y Risperidona. De forma similar, también se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, Cloropromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina y Risperidona.

[0133] También se proporcionan al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento para su uso en métodos para tratar la enfermedad de Parkinson, incluido el tratamiento de la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y uno o más agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, entre otros, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en este documento, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, pero sin limitación, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, pero sin limitarse a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin.

[0134] También se proporcionan al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento para su uso en métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y uno o más agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, entre otros, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen y Cliquinol. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en el presente documento, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero sin limitación, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldeprilo, Estrógeno y Cliquinol. De forma similar, también se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero sin limitación a Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin,

Eldeprilo, Estrogen y Cloquinol.

[0135] También se proporcionan al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento para su uso en métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con demencia o deterioro cognitivo que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, pero sin limitación, tioridazina, haloperidol, risperidona, Cognex, Aricept y Exelon. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, pero no limitados a, tioridazina, haloperidol, risperidona, Cognex, Aricept y Exelon. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la demencia tales como, pero sin limitarse a, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept y Exelon.

[0136] También se proporcionan al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento para su uso en métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la epilepsia que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento y uno o más agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la epilepsia, tales como, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en este documento, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la epilepsia tales como, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene., Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la epilepsia, tales como, pero sin limitarse a, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol.

[0137] También se proporcionan al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento para su uso en métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto, simultánea o secuencialmente, el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descrita en el presente documento y uno o más agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, entre otros, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en el presente documento, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, pero sin limitación, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, azotioprina, metotrexato y copaxona. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en el presente documento, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, pero sin limitación, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato, y Copaxona.

[0138] Cuando se usa en combinación con uno o más agentes o agentes farmacéuticos adicionales, el compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí, puede administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del agente o agentes farmacéuticos adicionales.

[0139] Las dosis de los compuestos descritos en el presente documento dependerán de una variedad de factores incluyendo el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de efectos secundarios nocivos, entre otras consideraciones.

[0140] El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, descritos en el presente documento se administran típicamente a niveles de dosificación y en una manera habitual para los inhibidores de KMO. Por ejemplo, el compuesto, o la sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento, se puede administrar, en dosis únicas o múltiples, mediante administración oral a un nivel de dosificación generalmente de 0,001-100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-100 mg/kg/día, como 0,1-70 mg/kg/día, por ejemplo, 0,5-10 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener generalmente 0,01-1000 mg de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento, por ejemplo, 0,1-50 mg de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito aquí. Para la

administración intravenosa, el al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos aquí, se pueden administrar, en dosis únicas o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, tal como 0,001-10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-1 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de al menos un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento.

[0141] Una forma marcada de un compuesto, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en el presente documento, pueden usarse como diagnóstico para identificar y/o obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de KMO como se describe en el presente documento. El compuesto, o la sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en el presente documento, pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y estandarizar bioensayos.

[0142] Por "marcado" en el presente documento se entiende que el compuesto, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento se marca directa o indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiquetas quimioluminiscentes o moléculas de unión específicas, etc. Las moléculas de unión específicas incluyen pares, como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente se marcaría con una molécula que proporciona el documento para la detección, de acuerdo con los procedimientos conocidos, como se describe anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

[0143] Al llevar a cabo los procedimientos de los métodos descritos en este documento, debe entenderse, por supuesto, que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares particulares no pretende ser limitativa, sino que debe leerse para incluir todos los materiales relacionados que un experto en la materia reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y aún así lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la materia tendrán un conocimiento suficiente de dichos sistemas y metodologías para poder, sin experimentación indebida, realizar las sustituciones que sirvan de manera óptima a sus propósitos al usar los métodos y procedimientos aquí descritos.

EJEMPLOS

[0144] Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, descritos aquí, composiciones y métodos descritos aquí se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan solo como compuestos de referencia.

[0145] Como se usa en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

CDI	= carbonildiimidazol
DCM	= diclorometano
DME	= dimetiléter
DMEM	= medio Eagle modificado por Dulbecco
DMF	= N, N- dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EDC-HCl	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida hidrocloreuro
EtOH	= etanol
Et ₂ O	= dietiléter
EtOAc	= acetato de etilo
g	= gramo
hr	= hora
hrs	= horas
HOBt	= 1- hidroxibenzotriazol
LiHMDS	= litio hexametil-disilazida
LC/MS	= chromatography líquido/espectrometría de masas
mg	= miligramo
min	= minuto
mL	= mililitro
mmol	= milimoles
mM	= milimolar
ng	= nanogramo
nm	= nanómetro
nM	= nanomolar

PBS	= salina tamponada con fosfato
rt	= temperatura ambiente
TBME	= <i>t</i> -butil metil éter
THF	= tetrahidrofurano
TMOF	= ortoformiato de trimetilo
μL	= microlitro
μM	= micromolar
1g/1ml	= 1 vol

Experimental

[0146] Reactivos y disolventes (grado HPLC) disponibles comercialmente se utilizaron sin purificación adicional.

[0147] El análisis de cromatografía en capa fina (TLC) se realizó con placas Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) y se visualizó usando luz UV. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo utilizando microondas centradas en CEM.

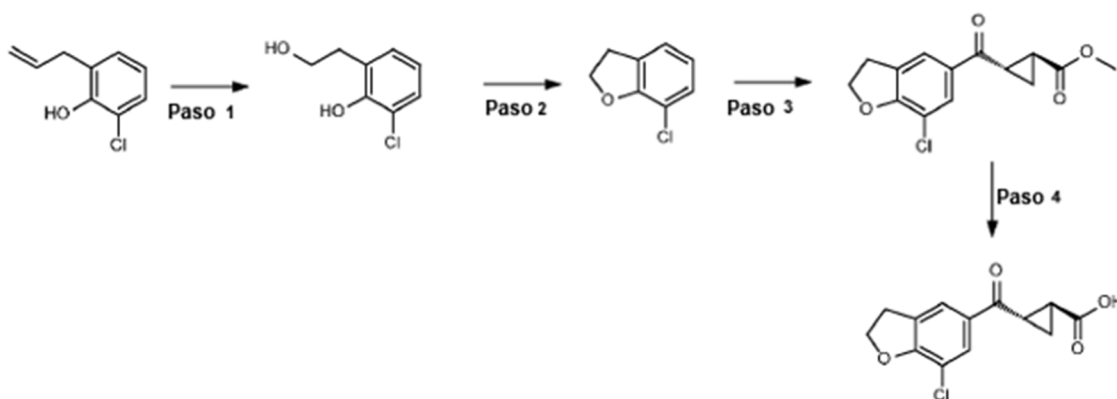
[0148] Espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro de 500 MHz Bruker DRX o espectrómetro de 250 MHz Bruker DPX en disolventes deuterados.

[0149] La HPLC-MS analítica se realizó en Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, sistemas que utilizan columnas Atlantis dC18 de fase inversa (5 μm, 2,1 X 50 mm), gradiente 5-100% B (A = agua/ácido fórmico al 0,1%, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 2 o 3,5 minutos, volumen de inyección 3 μl, flujo = 1,0 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando un detector UV de doble longitud de onda Waters 2487 o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo usando Waters ZMD y sobre m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2Hz usando la ionización Electrospray, por un sistema LC-MS Shimadzu 2010, o HPLC-MS analítico se realizó en Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, sistemas que utilizan columnas de fase inversa Water Atlantis dC18 (3 μm, 2,1 X 100 mm), gradiente 5-100% B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 7 min, volumen de inyección 3 μl, flujo = 0,6 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de fotodiodos Waters 2996 o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo usando Waters ZQ y sobre m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2Hz usando la ionización Electrospray, mediante un sistema Shimadzu 2010 LCMS. Los datos fueron integrados y reportaron el uso de software de navegador OpenLynx y OpenLynx o por medio de software Shimadzu PsiPort.

Método 1:

Esquema para el Método 1: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0150]



Paso 1, Método 1: 2-cloro-6-(2-hidroxietil)fenol

[0151] Peryodato de sodio se añadió (8,9 g, 41,5 mmol) en porciones a una solución agitada de 2-cloro-6-(prop-2-en-1-il)fenol (3,72 g, 20,7 mmol) en THF (100 mL) y agua (100 mL) a 0°C. Después de 5 minutos, se añadió tetróxido de osmio (0,1 g, 0,41 mmol) y la agitación continuó durante 1,5 horas. Después de este tiempo, la mezcla se vertió en hielo y salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron

(Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en metanol (100 ml) y se enfrió a 0°C antes de ser tratado con tetrahidroborato de sodio (1,57 g, 41,5 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró, se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 M (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (elución: 0-40 % acetato de etilo en heptanos) para dar el compuesto del título (1,41 g, 36% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,23 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso 2, Método 1: 7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0152] Se añadió Diisopropildiaceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,97 ml, 9,9 mmol) en porciones a una solución agitada, enfriada (0°C) solución de de 2-cloro-6-(2-hidroxietil)fenol (1,4 g, 7,7 mmol) y trifenilfosfina (2,62 g, 9,9 mmol) en THF anhidro (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante Biotage (cartucho Isolera snap de 50 g, eluyendo con EtOAc al 0-20% en heptanos) para dar el compuesto del título (1,46 g, rendimiento del 92%) como un aceite naranja. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,85 - 6,71 (m, 1H), 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

Paso 3, Método 1: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0153] (1S, 2S)-2-(Carbonochloridoilo)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (0,39 g, 2,43 mmol) en DCE (2 ml) se añadió en porciones a una solución enfriada (0°C), solución agitada de tricloruro de aluminio (0,65 g, 4,85 mmol) en DCE (4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano (0,5 g, 2,43 mmol) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora más. Después de este tiempo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitarse durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C antes de añadirse en porciones a una mezcla de HCl concentrado (4 ml) y hielo (20 g). Después, la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), antes de ser secados (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó usando un Biotage Isolera (cartucho Snap de 50 g, eluyendo en EtOAc al 0-35% en heptanos) para dar el compuesto del título (0,14 g, rendimiento del 21%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,35 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,07 (ddd, J = 8,6, 5,9, 3,9 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 8,6, 6,0, 3,8 Hz, 1H), 1,58 (ddt, J = 12,0, 5,9, 2,9 Hz, 2H). Tr = 2,08 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 281.

Paso 4, Método 1: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0154] Se añadió 2M NaOH (0,25 ml, 0,5 mmol) en una porción a una solución agitada de metilo (1S, 2S)-2-[(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-6-il)carbonil]ciclopropano-1-carboxilato (0,07 g, 0,25 mmol) en dioxano (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se acidificó con 1M HCl, y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se disolvió parcialmente en TBME (2 ml), se sonicó y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,04 g, 54% de rendimiento) como un polvo blanco.

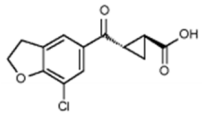
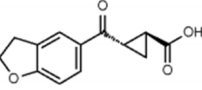
Ejemplo 1, Método 1: (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil 7-cloro)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0155] δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,79 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,12 (ddd, J = 9,4, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 9,3, 5,7, 3,9 Hz, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H). Tr = 2,61 min (método de 7 minutos, pH bajo) m/z (ES⁺) (M+H⁺) 267.

Ejemplo 2, Método 1: (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0156] δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,96-7,83 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,76 Hz, 2H), 3,18 (ddd, J = 3,84, 5,89, 9,44 Hz, 1H), 2,35 (ddd, J = 3,83, 5,65, 9,20 Hz, 1H), 1,67 (ddd, J = 3,50, 5,90, 9,02 Hz, 1H), 1,59 (ddd, J = 3,51, 5,66, 8,96 Hz, 1H). Tr = 2,21 min, m/z (ES⁺) (M+H⁺) 233.

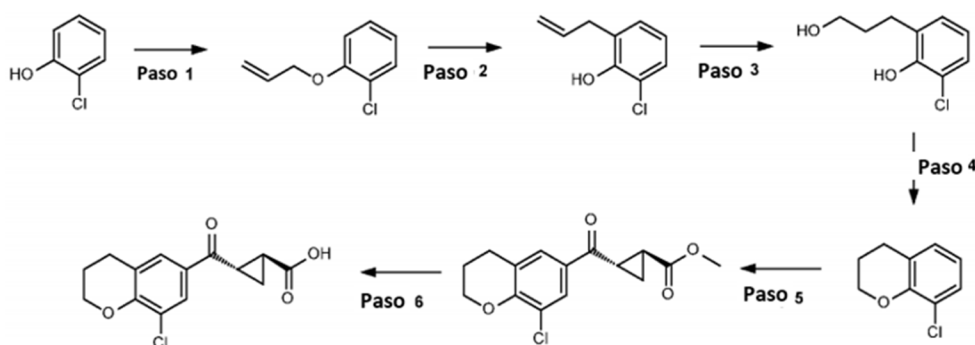
Tabla 1

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μ m
	Ácido (1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	266,677	Tr = 2,61 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 267/269	100,3
	(1S, 2S)-2-(1-benzofuran-2,3-dihidro 5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	232,232	Tr = 2,21 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 233	98,7

Método 2:

Esquema para el Método 2: (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0157]

**Paso 1, Método 2: 1-Cloro-2-(prop-2-en-1-iloxy)benceno**

[0158] Hidruro de sodio (60%, 5,6 g, 140,02 mmol) se suspendieron en DMF anhidro (80 ml) en un baño de hielo antes de 2-clorofenol (11,9 ml, 116,7 mmol) como una solución de DMF (20 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar durante 45 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-eno (12,12 ml, 140,0 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 15 horas más. Después de este tiempo, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml) y solución de salmuera (50 ml). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (17,5 g, 89% de rendimiento) como un aceite naranja que se tomó directamente sin purificación adicional.

Paso 2, Método 2: 2-cloro-6-(prop-2-en-1-il)fenol

[0159] Una solución de 1-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxy)benceno (17,5 g, 93,4 mmol) en mesitileno (150 ml) se calentó bajo nitrógeno durante 48 h a 190°C con agitación. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó Biotage (Snap Isolera 340 g, eluyendo con heptanos al 100%). El material purificado se trató con 2M NaOH (6 ml), agua diluida (50 ml) y el material de partida se extrajo con TBME (100 ml). La capa acuosa básica se acidificó con 6M HCl (6 ml). La capa acuosa se extrajo con TBME (2 x 100 ml), se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (6,5 g, 41% de rendimiento) como un aceite marrón. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,08 - 5,82 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H).

Paso 3, Método 2: 2-Cloro-6-(3-hidroxipropil)fenol

[0160] 2-Cloro-6-(prop-2-en-1-il)fenol (1,37 g, 0,01 mol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se trató gota a gota con borano 1 M - tetrahidrofurano (solución 1:1, 7,3 ml) y se continuó la agitación durante 15 horas. Después

de este tiempo, se añadió agua (0,13 ml) cuidadosamente durante 5 minutos, antes de agregar 2M NaOH (1,68 ml) gota a gota durante 15 minutos. Luego se añadió peróxido de hidrógeno (0,2 ml, 0,01 mol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas más. Después de este tiempo, la mezcla se trató con agua (20 ml) y luego se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (elución: 0-80% de EtOAc, en heptanos) para dar el compuesto del título (0,69 g, 43% de rendimiento) como un aceite naranja pálido que se usó directamente.

Paso 4, Método 2: 8-Cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano

[0161] Se añadió diisopropildiáceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (0,64 ml, 3 mmol) en porciones a una solución agitada, enfriada (0°C) solución de 2-cloro-6-(3-hidroxipropil)fenol (0,49 g, 2,0 mmol) y trifenilfosfina (0,85 g, 3,0 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante Biotage (cartucho Isolera snap de 50 g, eluyendo con EtOAc al 0-20% en heptanos) para dar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 83%) como un aceite rosa pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 6,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,11 - 1,93 (m, 2H).

Paso 5, Método 2: (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6 carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0162] metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoilo)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (0,19 g, 1,19 mmol) en DCE (2 ml) se añadió en porciones a una solución enfriada (0°C), solución agitada de tricloruro de aluminio (0,32 g, 2,37 mmol) en DCE (4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota 8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (0,2 g, 1,19 mmol) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora más. Después de este tiempo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitarse durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C antes de añadirse en porciones a una mezcla de HCl concentrado (4 ml) y hielo (20 g). Después, la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó usando un Biotage Isolera (cartucho Snap 50 g, eluyendo en EtOAc al 0-45% en heptanos) para dar el compuesto del título (0,15 g, 43% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (ddd, J = 8,5, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (ddd, J = 8,5, 6,1, 3,8 Hz, 1H), 2,16 - 1,96 (m, 2H), 1,58 (tdd, J = 7,6, 5,9, 3,4 Hz, 2H). Tr = 2,00 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 295.

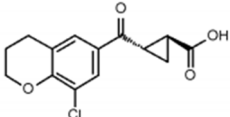
Paso 6, Método 2: (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0163] 2M NaOH (0,6 ml, 1,02 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de metilo (1S, 2S)-2-[(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)carbonil]ciclopropano-1-carboxilato (0,15 g, 0,51 mmol) en dioxano (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se acidificó con 1M HCl, y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se disolvió parcialmente en TBME (2 ml), se sonicó y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,01 g, 10% de rendimiento) como un polvo blanco.

Ejemplo 1, Método 2: (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0164] δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12,63 (s, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,87 (t, J = 6,35 Hz, 2H), 2,06 (ddd, J = 3,86, 5,82, 9,44 Hz, 1H), 1,97 (p, J = 6,20 Hz, 2H), 1,44 (ddd, J = 3,25, 5,85, 8,81 Hz, 1H), 1,40 (ddd, J = 3,26, 5,58, 8,70 Hz, 1H). Tr = 2,81 min (método de 7 minutos, pH bajo) m/z (ES⁺) (M+H⁺) 281, 283.

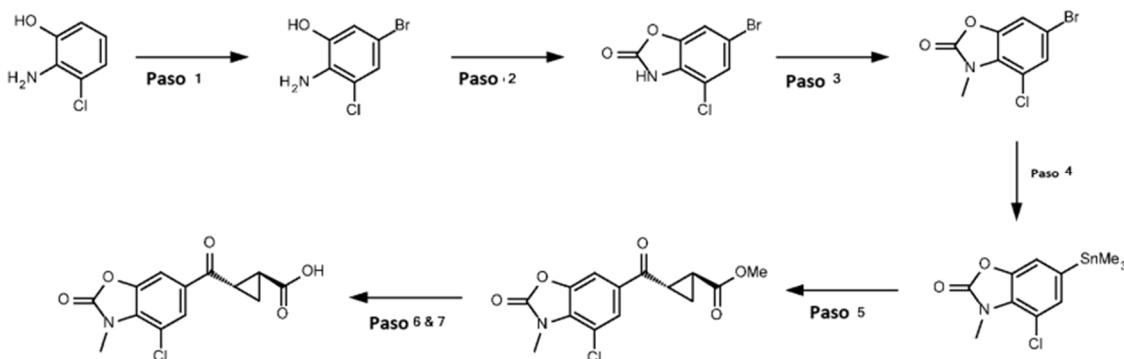
Tabla 2

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% De inhibición a 30 μ m
	Ácido (1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	280,05	Tr = 2,81 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 281/283	100,3

Método 3

Esquema para el Método 3: (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0165]

**Paso 1, Método 3: 2-Amino-5-bromo-3-clorofenol**

[0166] El bromo (1,08 ml, 20,9 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 2-amino-3-clorofenol (2,00 g, 13,9 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h después de completar la adición, luego se filtró. El sólido gris recogido se lavó con DCM (4 x 10 ml) y se secó bajo succión para proporcionar el producto bruto como un polvo negro grisáceo. El polvo se repartió entre sat. aq. NaHCO₃ (20 ml) y DCM (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón rojizo oscuro (1,7 g, 27% a aproximadamente 50°C). % de pureza de RMN). δ_H (500 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H). Tr = 1,74 min 67% m/z 222, 224, 226 (M+H)⁺.

Paso 2, Método 3: 6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

[0167] 2-Amino-5-bromo-3-clorofenol (1,55 g, 3,5 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió CDI (2,73 g, 16,9 mmol) y la reacción se agitó a 65°C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido naranja. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), 2M HCl (3 x 50 ml), agua (100 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 97%) como un polvo rojo pardo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,28 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,61 Hz, 1H). Tr (3 min) = 1,87 min m/z (ES⁻) 246, 248 (M-H)⁻.

Intermedio 2, Paso 2, Método 3: (5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona)

[0168] δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,01 (br. s., 1 H) 7,44 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,73 Hz, 1 H). Tr (3 min) = 1,87 min m/z (ES⁻) 246, 248 (M-H)⁻.

Paso 3, Método 3: 6-Bromo-4-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

[0169] 6-Bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (1,26 g, 3,1 mmol) se disolvió en DMF anhidro (20 ml) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite, 0,31 g, 7,7 mmoles) y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,4 ml, 6,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió agua (30 ml) con precaución seguido de EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Los combinados capas orgánicas se lavaron con agua (4 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml) y se secaron (MgSO₄). La filtración y la concentración dieron el compuesto del título (1,3 g, 75% de rendimiento) como un polvo marrón. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,68 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H).

Intermedio 2, Paso 3, Método 3: (5-bromo-7-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona)

[0170] δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,30 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H); Tr (3 min) = 1,97 min m/z (ES⁺) Sin ionización.

Paso 4, Método 3: 4-cloro-3-metil-6-(trimetilstanil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

[0171] 6-bromo-4-cloro-3-metil- 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (0,65 g, 1,19 mmol) y cloruro de litio (55 mg, 1,31

mmol) disuelto en dioxano anhidro (25 ml) y desoxigenado con nitrógeno durante 1 min. Hexametildiestanano (246 μ l, 1,19 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (137 mg, 0,12 mmol), se añadieron y la reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en columna (elución: acetato de etilo al 10%, heptanos al 90%) para dar el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 44%) como un sólido rojo-naranja. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,41 - 0,25 (m, 9H).

Intermedio 2, Paso 4, Método 3: 7-cloro-3-metil-5-(trimetilestannil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

[0172] δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,17 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 0,35 (s, 9H); Tr (3 min) = 2,61 min m/z (ES⁺) 344, 346, 348.

Paso 5, Método 3: (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metil-2-oxo-2, 3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0173] 4-cloro-3-metil-6-(trimetilstanil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (210 mg, 0,52 mmol) y metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (85 mg, 0,52 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (5 ml) y se desoxigenaron con una corriente de nitrógeno durante 1 min. Se añadió PdCl₂ (PPh₃)₂ (18 mg, 0,02 mmol) y la reacción se agitó a 110°C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (elución: acetato de etilo al 25%, heptanos al 75%) para dar el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 59%) como un polvo naranja claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,41 - 0,25 (m, 9H). Tr (3 min) = 2,11 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 310, 312.

Intermedio 2, Paso 5, Método 3: (1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0174] δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,00 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,47-3,38 (m, 4H), 2,27 (ddd, J = 8,6, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 1,57 (ddd, J = 8,9, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,50 (ddd, J = 8,7, 5,5, 3,5 Hz, 1H); Tr (3 min) = 1,94 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 310, 312.

Pasos 6 y 7, Método 3: (1S, 2S)-2-[3-Cloro-5-hidroxi-4-(metilamino) benzoil]ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0175] (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (80 mg, 0,25 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se trató con 2M NaOH (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más 2M NaOH (0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 1M HCl y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 3 con 1M HCl y se extrajo con IPA-CHCl₃ (1:1; 2 x 10 ml). Los extractos IPA-CHCl₃ se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. La fase acuosa se ajustó a pH 7 con 2M NaOH y de nuevo se extrajo con IPA-CHCl₃ (1:1; 2 x 10 ml). Los extractos IPA-CHCl₃ se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se redisolvió en THF (5 ml), se añadió CDI (73 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido rojo oscuro. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa ácida (H₂O/MeCN/0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 54% de rendimiento) como un polvo blanco.

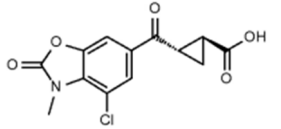
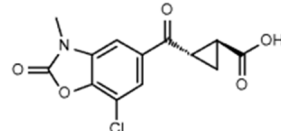
Ejemplo 1, Método 3: (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0176] δ_H (500 MHz, DMSO) 12,62 (br. S, 1H), 8,01 (d, J = 1,41 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,42 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (parte obsc. M, 1H), 2,11 (ddd, J = 3,87, 5,92, 9,55 Hz, 1H), 1,49 (ddd, J = 3,29, 5,95, 8,93 Hz, 1H), 1,43 (ddd, J = 3,31, 5,50, 8,70 Hz, 1H). Tr = 2,40 min 97% m/z 296, 298 (M+H)⁺.

Ejemplo 2, Método 3: (1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

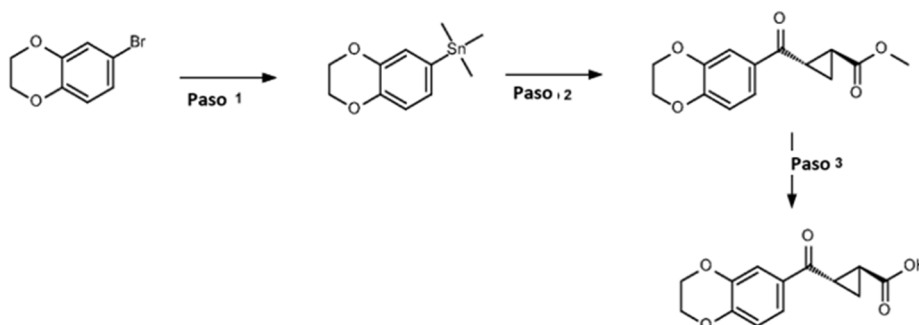
[0177] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,50 - 3,41 (parte obsc. M, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,47 (dt, J = 36,9, 8,8 Hz, 2H). Tr = 2,45 min 100% m/z (M+H)⁺ 296, 298.

Tabla 3

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μ m
	Ácido (1S, 2S)-2-(4-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	295,675	Tr = 2,40 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 296/298	93,5
	Ácido (1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	295,675	Tr = 2,45 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 296/298	101,1

Método 4 (Formación de estano modificado)**Esquema para el Método 4:**

[0178]

**Paso 1, Método 4: 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-iltrimetilestanano**

[0179] n-Butil litio (3,1 ml de una solución 1,6 M en hexano, 4,98 mmol) se añadió gota a gota bajo nitrógeno a una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (1,00 g, 4,65 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota cloruro de trimetiltin (5,0 ml de una solución 1,0 M en THF, 5 mmol) durante 5 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x80ml) y los extractos orgánicos combinados secados (Na₂SO₄) se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (1,363g, 98%). Como un aceite incoloro δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 4H), 0,06 (s, 9H). Tr = 2,42 min; sin ionización.

Intermedio 2, Paso 1, Método 4: 2-Metil-6-(trimetilstanil)-1,3-benzotiazol

[180] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 8,00 - 7,85 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 0,43 - 0,25 (m, 9H). Tr = 2,47 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 314/316.

Intermedio 3, Paso 1, Método 4: 3,4-Dihidro-2H-1-benzopiran-6-iltrimetilestanano

[0181] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 0,26 (s, 9H). Tr = 2,59min, 62% puro, el compuesto no se ioniza.

Paso 2, Método 4: metilo (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0182] Una mezcla de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-iltrimetilestanano (700 mg, 2,34 mmol), (1S, 2S)-2-(metoxicarbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico (571 mg, 3,51 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (82 mg, 0,12 mmol) y tolueno (8 ml) se desgasificaron burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos, y luego se agitó a 110°C durante 2h. La reacción se enfrió, y luego se absorbió sobre gel de sílice (Merck 9385, 8 ml). La sílice

resultante se purificó en una máquina Biotage (cartucho de 100 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo-heptano (5% EtOAc, 1CV; 5% a 40% EtOAc 10 CV; 40% EtOAc, 2 CV), para dar el producto deseado (373 mg, 58%) como aceite amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 1H), 4,33 (ddd, $J = 20,0, 5,8, 2,6$ Hz, 4H), 3,13 (ddd, $J = 9,4, 5,8, 3,9$ Hz, 1H), 2,36 (ddd, $J = 9,5, 5,8, 3,9$ Hz, 1H), 1,59 (dddd, $J = 25,1, 9,1, 5,8, 3,4$ Hz, 2H). Tr = 1,86 min; 100% m/z (ES^+) 263 ($M+H^+$).

Intermedio 2, Paso 2, Método 4: metilo (1S, 2S)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0183] δ_H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (ddd, $J = 8,6, 5,9, 3,9$ Hz, 1H), 1,56 (dtd, $J = 11,0, 5,8, 2,9$ Hz, 2H). Tr = 1,88 min m/z (ES^+) 276 ($M+H^+$).

Intermedio 3, Paso 2, Método 4: 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-iltrimetilestanano

[0184] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) 7,80 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,14 (ddd, $J = 8,8, 5,8, 3,9$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,36 (ddd, $J = 8,7, 5,8, 3,8$ Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,58 (dddd, $J = 27,0, 9,0, 5,8, 3,4$ Hz, 2H). Tr = 1,90 min m/z (ES^+) 261 ($M+H^+$).

Paso 3, Método 4: (1S, 2S)-2-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0185] Una solución de metilo (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (347 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 M (595 μ l, 1,19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se trató con agua (25 ml), se extrajo con éter (3x30 ml), y los extractos etéreos se descartaron. La fase acuosa se filtró a través de una frita de PTFE (0,45 μ m). La solución acuosa se liofilizó para dar una espuma (300 mg). Una solución de la espuma en DMSO (3 ml) se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,6 ml) y se purificó por HPLC a pH bajo. La goma resultante se secó adicionalmente a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (104 mg, 31%) como una goma incolora.

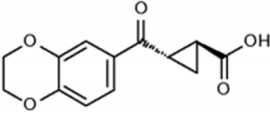
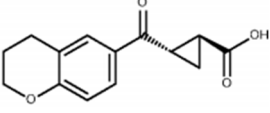
Ejemplo 1, Método 4: (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0186] δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,62 - 7,56 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,33 (ddd, $J = 20,6, 5,8, 2,6$ Hz, 4H), 3,18 (ddd, $J = 9,5, 5,9, 3,8$ Hz, 1H), 2,37 (ddd, $J = 9,3, 5,7, 3,8$ Hz, 1H), 1,65 (dddd, $J = 33,1, 9,1, 5,8, 3,5$ Hz, 2H). LCMS Tr = 2,16 min; 99% m/z (ES^+) 249 ($M+H^+$).

Ejemplo 2, Método 4: (1S, 2S)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0187] δ_H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,16 (ddd, $J = 8,9, 5,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,06 (ddd, $J = 9,4, 5,8, 3,9$ Hz, 1H), 1,96 (dt, $J = 11,5, 6,3$ Hz, 2H), 1,42 (dddd, $J = 14,1, 8,8, 5,7, 3,2$ Hz, 2H). Tr = 2,47 min m/z (ES^+) 247 ($M+H^+$).

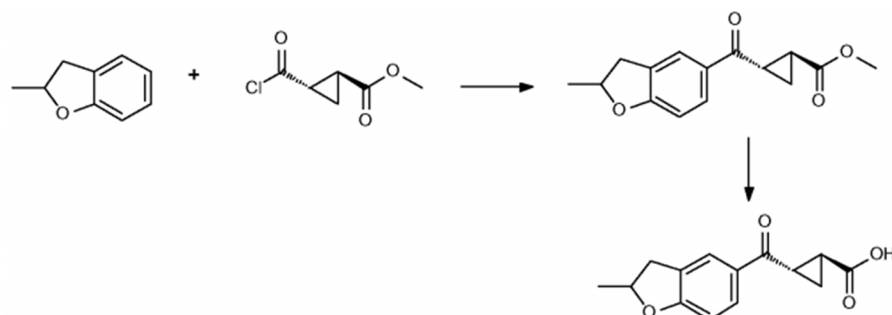
Tabla 4

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% De inhibición a 30 μ m
	(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4 - benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	248,07	Tr = 2,16 min m/z (ES^+) ($M+H^+$) 249	101,6
	(1S, 2S)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	246,26	Tr = 2,47 min m/z (ES^+) ($M+H^+$) 247	101

Método 5

Esquema para el Método 5:

[0188]



Paso 1, Método 5: (1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0189] El cloruro de aluminio (1,68 g, 6,32 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (25 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (1,027 g, 6,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se inyectó gota a gota 2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano (0,848 g, 6,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) en la mezcla de reacción durante 2 minutos y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °. durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo (250 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (25 ml), y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se además se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la combinados se secaron (Na₂SO₄) los extractos orgánicos se evaporaron en vacío. El aceite residual se absorbió de acetato de etilo sobre gel de sílice (Merck 9385, 12 ml), y la sílice resultante se purificó en una máquina Biotage (cartucho KPSIL de 100 g). La elución en gradiente con acetato de etilo-heptano (EtOAc al 1%, 1CV; EtOAc del 1 al 20% sobre 10CV; EtOAc al 20%, 2CV) proporcionó un aceite. Esto se purificó mediante HPLC de pH bajo en fase inversa para dar el compuesto del título (265 mg, 16%). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 - 7,77 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,38 (dd, *J* = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 9,5, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,6, 7,4 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 9,5, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 1,61 (ddd, *J* = 8,9, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,55 (ddd, *J* = 9,0, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) LCMS Tr = 1,97 min; *m/z* (ES⁺) 261 (M+H)⁺

Intermedio 2, Paso 1, Método 5: (1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo.

[0190] δ_H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 7,89 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (ddd, *J* = 8,8, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 8,7, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,61 (ddd, *J* = 8,9, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,54 (ddd, *J* = 9,0, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H). LCMS Tr = 2,10 min; *m/z* 275 (M+H)⁺.

Intermedio 3, Paso 1, Método 5: (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo.

[0191] LCMS Tr = 3,16 min; *m/z* 279 (M+H)⁺.

Intermedio 4, Paso 1, Método 5: (1S, 2S)-2-(2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo.

[0192] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) 7,89 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (ddd, *J* = 8,8, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 8,7, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,61 (ddd, *J* = 8,9, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,54 (ddd, *J* = 9,0, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H). LCMS Tr = 1,9 min; *m/z* (ES⁺) 249 (M+H)⁺.

Paso 2, Método 5: (1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0193] 2M NaOH (0,15 ml, 0,31 mmol) se agrega en una porción a una solución agitada de metilo (1S, 2S)-2-(2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (0,08 g, 0,28 mmol) en dioxano (5 mL) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se acidifica con 1M HCl, y la suspensión resultante se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (10 ml), antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purifica por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,03 g, 39% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 1, Método 5: (1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0194] δ_H (500 MHz, cloroformo-d) 7,92 - 7,85 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,05 (dq, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 3,18 (ddd, *J* = 9,3, 5,9, 3,9 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,6, 7,3 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 9,0, 5,6,

3,9 Hz, 1H), 1,68 (ddd, $J = 8,9, 5,9, 3,5$ Hz, 1H), 1,60 (ddd, $J = 9,0, 5,7, 3,5$ Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H) LCMS Tr = 2,50 min; m/z (ES⁺) 247 (M+H)⁺.

Ejemplo 2, Método 5: (1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0195] δ_H (500 MHz, cloroformo-*d*) 7,90 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,19 (ddd, $J = 9,5, 5,9, 3,8$ Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,36 (ddd, $J = 9,2, 5,7, 3,8$ Hz, 1H), 1,68 (ddd, $J = 8,9, 5,9, 3,5$ Hz, 1H), 1,60 (ddd, $J = 9,0, 5,7, 3,5$ Hz, 1H), 1,52 (s, 6H). Tr = 2,74 min; m/z (ES⁺) 261 (M+H)⁺.

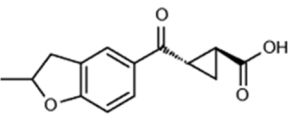
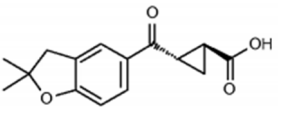
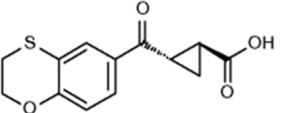
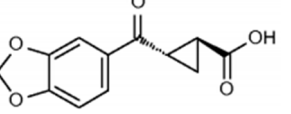
Ejemplo 3, Método 5: (1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0196] δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 3H), 2,37 (ddd, $J = 9,2, 5,7, 3,8$ Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H). ¹³C RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 194,4, 176,4, 155,6, 130,5, 128,7, 126,3, 118,5, 118,3, 65,8, 26,3, 23,2, 24,9, 18,2. Tr = 2,47 min m/z (ES⁺) 265 (M+H)⁺.

Ejemplo 4, Método 5: (1S, 2S)-2-(2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico.

[0197] δ_H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) d 7,76 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,16 (ddd, $J = 9,0, 5,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,07 (ddd, $J = 9,5, 5,8, 3,9$ Hz, 1H), 1,44 (dtd, $J = 10,9, 5,6, 2,5$ Hz, 2H). Tr = 2,13 min m/z (ES⁺) 235 (M+H)⁺.

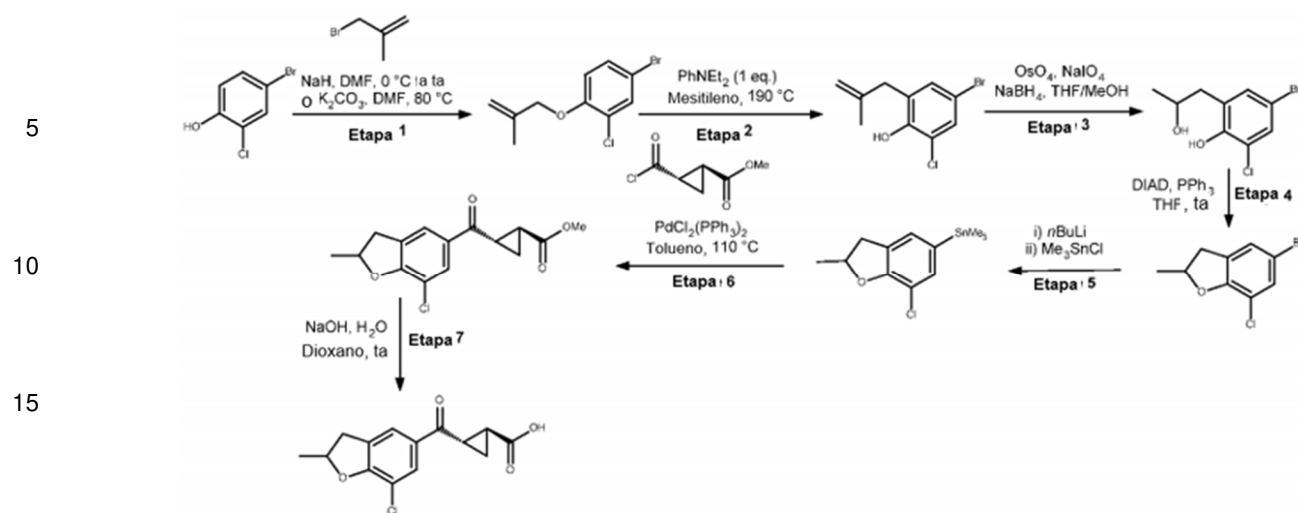
Tabla 5

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μ m
	(1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	246,258	Tr = 2,5 min m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 247	102,8
	(1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	260,29	Tr = 2,74 min m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 261	64,8
	(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	264,3	Tr = 2,47 min m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 265	101,2
	(1S, 2S)-2-(2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	234,2	Tr = 2,13 min m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 235	94,1

Método 6

Esquema para el Método 6:

[0198]



Paso 1, Método 6: 4-Bromo-2-cloro-1-[(2-metil-prop-2-en-1-il)oxi]benceno

[0199] Carbonato de potasio (33,31 g, 241 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-2-clorofenol (25 g, 121 mmol) y 3-bromo-2-metilprop-1-eno (14,6 ml, 145 mmol) en DMF anhidro (100 ml) se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua (250 ml) y EtOAc (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x250 ml), salmuera (250 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (31,6 g, rendimiento del 99%), que se usó en el siguiente paso sin purificación. δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,84 (s, 3H). Tr = 2,45 min, sin masa de iones.

Paso 2, Método 6: 4-bromo-2-cloro-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0200] *N,N*-dietilanilina (17,2 ml, 108 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-2-cloro-1-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (99%, 28,52 g, 108 mmol) en mesitileno (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a 190°C durante 18,5 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con 1N HCl (2x200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite marrón (*m* = 28,0 g), que se purificó por cromatografía en columna (5% de EtOAc en heptano). Las fracciones mixtas que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dejar un amarillo (*m* = 13,49 g), que se purificó nuevamente por cromatografía en columna (Biotage, 1-10% EtOAc en heptano). Las fracciones puras de ambas columnas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (13,75 g, 46% de rendimiento). δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,73 (s, 3H). Tr = 2,27 min, sin masa de iones.

Paso 3, Método 6: 4-Bromo-2-cloro-6-(2-hidroxipropil)fenol

[0201] 4-Bromo-2-cloro-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (El 94%, 7,18 g, 27,5 mmol) se disolvieron en THF (150 ml) y agua (150 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C (baño de hielo/agua). Se añadió peryodato de sodio (11,74 g, 54,9 mmol) en una porción. Después de 5 minutos, se añadió tetróxido de osmio (3,5 ml, solución al 4% en peso en agua, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en salmuera helada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite naranja oscuro (*m* = 8,40 g). Esto se recogió en MeOH (150 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C (baño de agua con hielo). Se añadió borohidruro de sodio (2,08 g, 54,9 mmol) en porciones durante 15 minutos a una velocidad tal que mantenga la temperatura por debajo de 15°C. Tras la adición, la mezcla de reacción pasó de naranja a verde oscuro. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre 1N HCl (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite marrón oscuro (8,20 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 7-60% de EtOAc en heptano, *R_f* = 0,31 en 30% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,78 g, 98% de pureza, 64% de rendimiento). δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,97 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,23 (ddq, *J* = 9,4, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 14,4, 3,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). Tr = 1,91 min *m/z* (ES⁺) (M-H)⁺ 263, 265, 267.

Paso 4, Método 6: 5-bromo-7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0202] Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,61 ml, 23,4 mmol) a una solución fría (0°C) de 4-bromo-2-cloro-6-(2-hidroxipropil)fenol (98%, 4,78 g, 18 mmol) y trifenilfosfina (6,14 g, 23,4 mmol) en THF anhidro (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,38 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (m = 4,18 g, rendimiento del 93%). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 15,8, 8,8 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H). Tr = 2,30 min, sin masa de iones.

Paso 5, Método 6: (7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il) trimetilestanano

[0203] *n*-Butililitio (11,5 mL de una solución 1,6M en hexanos, 18,4 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos a una solución fría (-78°C) de 5-bromo-7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano (99%, 4,18 g, 16,72 mmol) en THF anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió gota a gota cloro (trimetil) estanano (solución 1 M en THF, 18,4 ml, 18,4 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (5,28 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 2-20% en heptano, R_f = 0,51 en EtOAc al 10% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (3,80 g, rendimiento del 59%), que se usó sin purificación adicional. δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 7,18 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 15,5, 8,8 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 15,5, 7,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,27 (s, 9H). Tr = 2,58 min, sin ion de masa.

Paso 6, Método 6: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0204] Una solución de (7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il) trimetilestanano (86%, 890 mg, 2,31 mmol) y metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (560 mg, 3,47 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se desgasificó durante 20 minutos burbujando nitrógeno. Se añadió PdCh(PPh₃)₂ (81 mg g, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 5-40% en heptano, R_f = 0,24 en EtOAc al 20% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (520 mg, 73% de rendimiento). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 15,7, 8,9 Hz, 1H), 3,07 (ddd, J = 9,4, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,7, 7,6 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 9,3, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 5H). Tr = 1,91 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 295, 297.

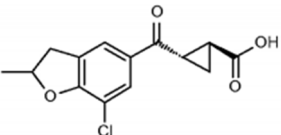
Paso 7, Método 6: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)-ciclo-propano-1-ácido carboxílico

[0205] Se añadió hidróxido de sodio 2M (1,7 ml, 3,4 mmol) a una solución de metilo (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (96%, 520 mg, 1,7 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (20 ml). La mezcla acuosa se acidificó a pH = 2 con 2N HCl y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (453 mg). La purificación por HPLC preparativa ácida proporcionó un sólido blanco (m = 234 mg). Esto se volvió a purificar por HPLC preparativa básica. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en 1N HCl (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (155 mg, rendimiento del 32%).

Ejemplo 1, Método 6: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)-ciclo-propano-1-ácido carboxílico

[0206] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 15,8, 8,9 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 9,4, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 9,1, 5,7, 3,8 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 8,9, 5,8, 3,6 Hz, 1H), 1,62 (ddd, J = 9,1, 5,7, 3,5 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,3 Hz, 3H). Tr = 2,68 min m/z (ES⁻) (M-H⁻) 279, 281.

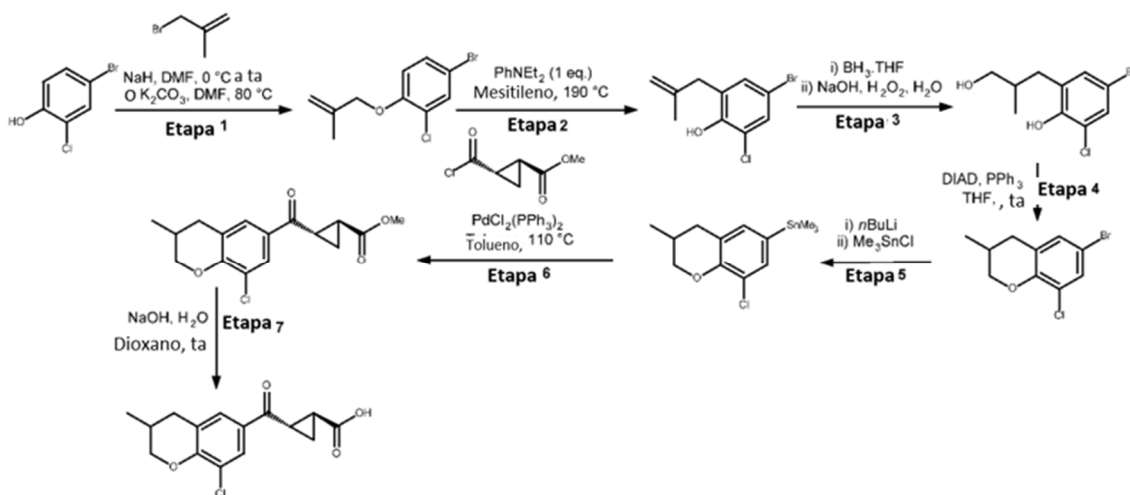
Tabla 6

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% De inhibición a 30 μ m
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	280,704	Tr = 2,68 min m/z (ES ⁺) (M+H ⁺) 279/281	100,4

Método 7

Esquema para el Método 7:

[0207]



Paso 1, Método 7: 4-Bromo-5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropil)fenol

[0208] Borano.THF (solución 1M en THF, 25,8 ml, 25,8 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución de 4-bromo-2-cloro-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (94%, 7,18 g, 25,81 mmol) en THF anhidro (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron lentamente agua (1,55 ml, 25,8 mmol), hidróxido de sodio 3 M (3,96 ml, 11,9 mmol) y peróxido de hidrógeno (solución al 30% p/p en agua, 2,7 ml, 25,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (8,73 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 7-60% EtOAc en heptano, R_f = 0,23 en 30% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (7,16 g, 97% de rendimiento). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 10,7, 6,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 13,8, 6,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). Tr = 1,89 min *m/z* (ES⁻) (M-H⁻) 277, 279, 281.

Paso 2, Método 7: 6-Bromo-8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano

[0209] Diisopropilo azodicarboxilato (6,4 ml, 32,6 mmol) se añadió a una solución fría (0°C) de 4-bromo-5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropil)fenol (98%, 7,16 g, 25,1 mmol) y trifenilfosfina (8,56 g, 32,6 mmol) en THF anhidro (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,42 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6,13 g, rendimiento del 92%). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 10,7, 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 16,4, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 16,4, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dtdd, *J* = 12,8, 8,4, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Tr = 2,36 min, sin ion de masa.

Paso 3, Método 7: (8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il) trimetilestanano

[0210] *n*-Butillitio (15,8 mL de una solución 1,6M en hexanos, 25,3 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos

a una solución fría (-78°C) de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (98%, 6,13 g, 23,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió cloro (trimetil) estano (solución 1 M en THF, 25,3 ml, 25,3 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido pegajoso amarillo pálido (7,82 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,50 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,49 g, 55% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 2,85 (ddd, *J* = 16,2, 5,1, 1,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 16,2, 9,8 Hz, 1H), 2,16 (dddp, *J* = 12,9, 9,8, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,27 (s, 9H). Tr = 2,63 min, sin ion de masa.

Paso 4, Método 7: metilo (1S, 2S)-2-(8-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato

[0211] Una solución de (8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)trimetilestanano (80%, 1,00 g, 2,32 mmol) y (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (560 mg, 3,47 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se desgasificaron durante 20 minutos burbujando nitrógeno. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (81 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. presión para dejar un aceite de naranja. La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 5-40% EtOAc en heptano, R_f = 0,27 en 20% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro espeso (477 mg, 62% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 10,7, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,08 (ddd, *J* = 9,4, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 16,2, 9,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Tr = 2,11 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 309, 311.

Paso 5, Método 7: (1S, 2S)-2-(8-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0212] Se añadió hidróxido de sodio 2M (1,4 ml, 2,8 mmol) a una solución de metilo (1S, 2S)-2-(8-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (93%, 477 mg, 1,44 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (20 ml). La mezcla acuosa se acidificó a pH = 2 con 2N HCl y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (574 mg). La purificación por HPLC preparativa ácida proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (221 mg, 52% de rendimiento).

Ejemplo 1, Método 7: (1S, 2S)-2-(8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0213] ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 4,40 (ddd, *J* = 10,7, 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 9,4, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 16,3, 3,9 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 16,3, 9,8 Hz, 1H), 2,37 (dddd, *J* = 7,0, 5,4, 3,8, 1,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 8,7, 5,8, 4,0 Hz, 1H), 1,62 (ddd, *J* = 9,1, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). Tr = 3,09 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 295, 297.

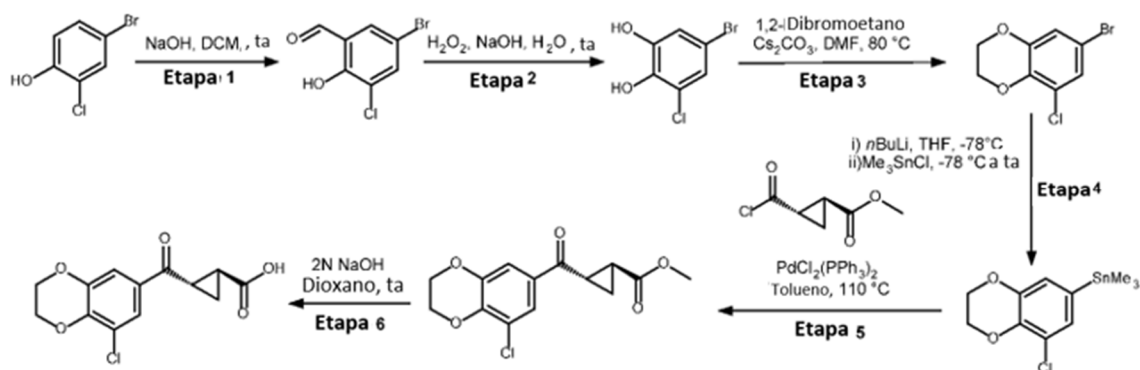
Tabla 7

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μm
	(1S, 2S)-2-(8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	294,73	Tr = 3,1 min <i>m/z</i> (ES ⁺) (M+H ⁺) 295/297	101,4

Método 8

Esquema para el Método 8:

[0214]



Paso 1, Método 8: 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído

[0215] Se añadió hidróxido de sodio en polvo (23,14 g, 578 mmol) una solución de 4-bromo-2-clorofenol (20 g, 96 mmol) y agua (1,8 ml, 96 mmol) en cloroformo (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 7,5 horas. Se añadió hidróxido de sodio en polvo (7,71 g, 193 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas adicionales, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (250 ml), se acidificó a pH = 1 con 2N HCl y se extrajo con EtOAc (3x500 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron para eliminar una pequeña cantidad de sólido blanquecino insoluble, se lavaron con salmuera (2x500 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite marrón oscuro (18,42 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 2-20% en heptano, R_f = 0,35 en EtOAc al 10% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3,42 g, rendimiento del 14%), que se usó sin purificación adicional. δ_H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) 11,21 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H). Tr = 1,94 min, sin ion de masa.

Paso 2, Método 8: 5-bromo-3-clorobenceno-1,2-diol

[0216] Se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno (30% en peso en agua, 1,6 ml, 15,7 mmol) en agua (20 ml). 10 minutos para una solución de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (90%, 3,42 g, 13,1 mmol) e hidróxido de sodio (0,63 g, 15,7 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución saturada de sulfito de sodio (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se acidificó a pH = 2 con 1N HCl y se extrajo con DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite naranja espeso (3,07 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 7-60% EtOAc en heptano, R_f = 0,30 en 30% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (2,01 g, 95% de pureza, 65% de rendimiento). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,50 (s, 1H). Tr = 1,63 min *m/z* (ES⁻) (M-H⁻) 221, 223, 225.

Paso 3, Método 8: 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina

[0217] Se añadió carbonato de cesio (5,57 g, 17,1 mmol) a una solución de 5-bromo-3-clorobenceno-1,2-diol (95%, 2,01 g, 8,6 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,81 ml, 9,4 mmol) en DMF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite marrón (1,71 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,26 en EtOAc al 10% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1,38 g, rendimiento del 63%). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 2H), 4,28 - 4,25 (m, 2H). Tr = 2,11 min, sin masa de iones.

Paso 4, Método 8: (8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)trimetilestanano

[0218] *n*-Butillitio (3,7 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 5,9 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución fría (-78 °C) de 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (97%, 1,38 g, 15,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió cloro(trimetil)estano (solución 1 M en THF, 5,9 ml, 5,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (1,85 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,33 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como

un aceite amarillo pálido (1,40 g, 54% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. Tr = 2,70 min, sin masa de iones.

Paso 5, Método 8: (1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0219] Una solución de (8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il)trimetilestanano (69%, 1,4 g, 2,9 mmol) y metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (716 mg, 4,4 mmol) se desgasificó en tolueno anhidro (20 ml) burbujeando nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (102 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo espeso (1,46 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 7-40% EtOAc en heptano, Rf = 0,25 en 30% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (390 mg, 100% de pureza, 45% de rendimiento). δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (ddd, *J* = 8,7, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 8,7, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 1,59 (ddt, *J* = 12,0, 6,0, 3,5 Hz, 2H). Tr = 1,95 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 297, 299.

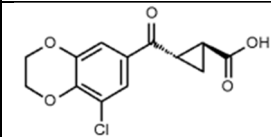
Paso 6, Método 8: (1S, 2S)-2-(8-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0220] Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (1,3 ml, 2,6 mmol) a una solución de metilo (1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (390 mg, 1,3 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió HCl acuoso 2 N (1,3 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar un sólido amarillo pálido. La purificación por HPLC preparativa ácida proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 15 % de rendimiento).

Ejemplo 1, Método 8: (1S,2S)-2-(8-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0221] δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 9,4, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 8,8, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,64 (dddd, *J* = 18,2, 9,1, 5,8, 3,6 Hz, 2H). Tr = 2,55 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 283, 285.

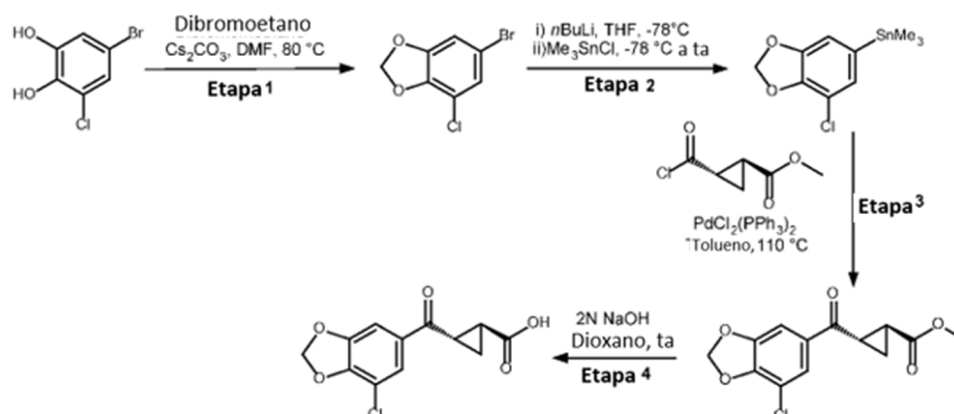
Tabla 8

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μm
	(1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	282,68	Tr = 2,55 min <i>m/z</i> (ES ⁺) (M+H ⁺) 283/285	102,4

Método 9

Esquema para el Método 9:

[0222]



Paso 1, Método 9: 6-Bromo-4-cloro-2H-1,3-benzodioxol

[0223] Carbonato de cesio (5,18 g, 15,9 mmol) se añadió a una solución de 5-bromo-3-clorobenceno-1,2-diol (96%, 1,85 g, 7,95 mmol) y dibromometano (0,6 ml, 8,7 mmol) en DMF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido marrón pegajoso (1,83 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,40 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1,57 g, rendimiento del 83%). δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H). Tr = 2,12 min, sin ion de masa.

Paso 2, Método 9: (7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)trimetilestanano

[0224] *n*-Butillitio (4,5 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 7,3 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos a una solución fría (-78°C) de 6-bromo-4-cloro-2H-1,3-benzodioxol (99%, 1,57 g, 6,6 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió cloro(trimetil)estano (solución 1 M en THF, 7,3 ml, 7,3 mmoles) gota a gota durante 15 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo (1,98 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 1-10% en heptano, R_f = 0,50 en EtOAc al 5% en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (944 mg, 33% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. Tr = 2,49 min, sin masa de iones.

Paso 3, Método 9: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0225] Una solución de (7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)trimetilestanano (73%, 944 mg, 2,2 mmol) y metilo (1S, 2S)-2-(carbonocloridoilo)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (534 mg, 3,3 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (76 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo espeso (1,21 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 7-60% EtOAc en heptano, R_f = 0,22 en 20% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (309 mg, 90% de pureza, 46% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,04 (ddd, *J* = 8,7, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, *J* = 8,7, 6,0, 3,8 Hz, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 2H). Tr = 1,95 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 285, 287.

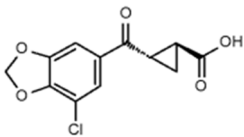
Paso 4, Método 9: (1S, 2S)-2-(7-Cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0226] Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,98 ml, 1,97 mmol) a una solución de metilo (1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (90%, 309 mg, 0,98 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió HCl acuoso 2N (0,98 ml, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo pálido. La purificación por HPLC preparativa ácida proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, 18% de rendimiento).

Ejemplo 1, Método 9: (1S, 2S)-2-(7-Cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

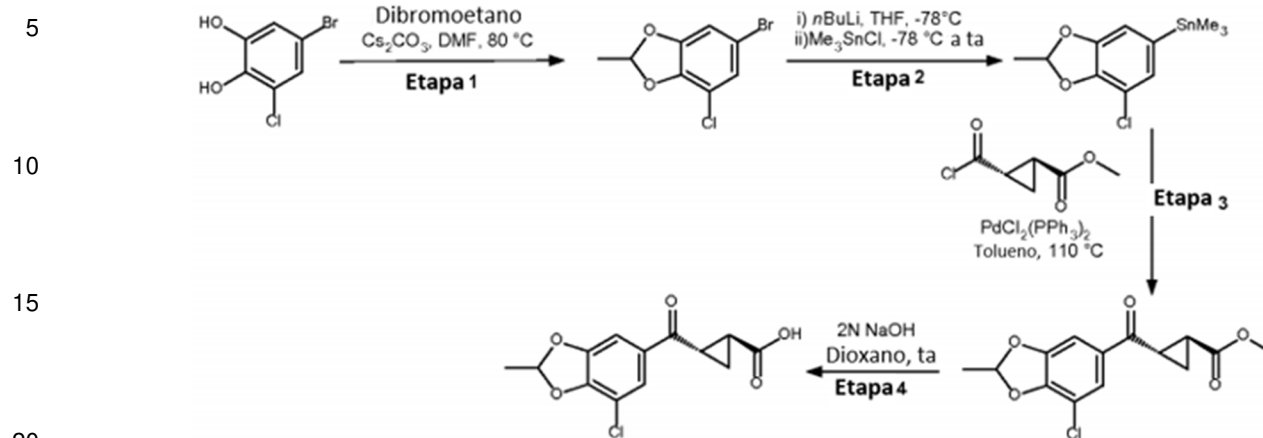
[0227] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,09 (ddd, *J* = 9,4, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J* = 8,8, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,65 (dddd, *J* = 17,0, 9,2, 5,8, 3,6 Hz, 2H). Tr = 2,57 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 269, 271.

Tabla 9

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% de inhibición a 30 μm
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	268,65	Tr = 2,57 min <i>m/z</i> (ES ⁺) (M+H ⁺) 269/271	102,3

Método 10**Esquema para el Método 10:**

[0228]

**Paso 1, Método 10: 6-Bromo-4-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol**

[0229] Carbonato de cesio (5,18 g, 15,9 mmol) se añadió a una solución de 5-bromo-3-clorobenceno-1,2-diol (96%, 1,85 g, 7,95 mmol) y 1,1-dibromoetano (0,76 ml, 8,74 mmol) en DMF anhidro (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 21,5 horas. Se añadió 1,1-dibrometano (1,4 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 23 horas adicionales, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite púrpura oscuro (1,84 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, heptano, $R_f = 0,34$ en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (1,18 g, 58% de rendimiento). δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 6,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,35 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H). Tr = 2,23 min, sin ion de masa.

Paso 2, Método 10: (7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)trimetilestanano

[0230] n -Butillitio (3,2 mL de una solución 1,6M en hexanos, 5,0 mmol) fue agregado gota a gota durante 15 minutos a una solución fría (-78°C) de 6-bromo-4-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol (97%, 1,18 g, 4,59 mmol) en THF anhidro (20 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió gota a gota cloro(trimetil)estano (solución 1 M en THF, 5,0 ml, 5,0 mmol) durante 15 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 ml), secados (MgSO_4), filtrado y concentrados a presión reducida para dejar un aceite amarillo ($m = 1,51$ g). La cromatografía en columna (Biotage, EtOAc al 0-5% en heptano, $R_f = 0,23$ en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (805 mg, 44% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,31 - 6,28 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 0,28 (s, 9H). Tr = 2,59 min, sin ion de masa.

Paso 3, Método 10: (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0231] Una solución de (7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)trimetilestanano (84%, 805 mg, 2,03 mmol) y (1S, 2S)-2-(carbonocloridoil)ciclopropano-1-carboxilato (522 mg, 3,21 mmol) se desgasificó en tolueno anhidro (10 ml) durante 20 minutos burbujando nitrógeno. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (71 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un sólido amarillo pegajoso (1,09 g). La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 5-40% EtOAc en heptano, $R_f = 0,31$ en 20% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (401 mg, 59% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. δ_{H} RMN (500 MHz, Cloroformo- d) 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,44 (qd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,03 (ddd, $J = 9,3, 5,8, 3,8$ Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 1,76 (dd, $J = 5,0, 0,8$ Hz, 3H), 1,61 - 1,55 (m, 2H). Tr = 2,05 min m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}^+$) 297, 299.

Paso 4, Método 10: (1S, 2S)-2-(7-Cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0232] Se añadió hidróxido de sodio 2M (1,2 ml, 2,4 mmol) a una solución de metilo (1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-

1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato (89%, 401 mg, 1,2 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Hidróxido de sodio 2M (0,6 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió 2N HCl (1,8 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar un sólido amarillo pálido. La purificación por HPLC preparativa ácida proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (m = 160 mg, pureza del 97%, 46 % rendimiento).

Ejemplo 1, Método 10: (1S, 2S)-2-(7-Cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico

[0233] δ_H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,45 (qd, *J* = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 3,09 (ddd, *J* = 9,2, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 1,76 (dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz, 3H), 1,65 (dddt, *J* = 20,5, 9,1, 5,7, 2,8 Hz, 2H). Tr = 2,84 min *m/z* (ES⁺) (M+H⁺) 283, 285.

Tabla 10

Estructura	Nombre IUPAC	Peso molecular	Datos LCMS	% inhibición a 30 μ m
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	282,68	Tr = 2,84 min <i>m/z</i> (ES ⁺) (M+H ⁺) 283/285	102,3

Ejemplos proféticos

[0234] Los siguientes ejemplos se pueden preparar usando los métodos descritos anteriormente

Estructura	Nombre IUPAC
	(1S, 2S)-2-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico
	(1S, 2S)-2-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)ácido ciclopropanocarboxílico

Ejemplo de biología 1

[0235] Un procedimiento generalizado para controlar la hidroxilación de L-Quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS se describe a continuación. El producto se cuantifica mediante monitoreo de reacción múltiple usando MS.

Reactivos clave:**[0236]**

Compuesto: Concentraciones de reserva: 10 mM en 100% DMSO
 Línea celular: CHO GST HIS KMO línea celular, 1E4 células/pocillo/100µl en placa de 96 pocillos
 Sustrato: L-Quinurenina (Sigma: Cat nº K3750, concentración de reserva: 10 mM en 100 tampón de fosfato de potasio mM, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:**[0237]**

Medio: OptiMem (Medio sérico reducido 1x, +L-Glutamina + HEPES - Rojo fenol; GIBCO: Cat nº 11058)
 Volumen del ensayo: 200 µl
 Formato de placa: Placa de 96 pocillos, transparente (Corning)
 Lectura: cuantificación del producto (3OH-KYN) usando un MRM específico del producto
 Lector: LC/MS/MS

Protocolo de ensayo:**[0238]**

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% DMSO (concentración máxima = 6,67 mM, 100% DMSO)
 [8 puntos: 6,67mM; 2,22 mM; 0,74 mM; 0,247 mM; 0,082 mM; 0,027 mM; 0,009 mM; 0,003 mM]
- preparar una solución concentrada 300 veces de cada concentración de compuesto (concentración máxima 22,22 µM, 0,3% DMSO) en medio OptiMem
 [22,2 µM; 7,41 µM; 2,47 µM; 0,82 µM; 0,27 µM; 0,09 µM; 0,03 µM; 0,01 µM]
- preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1,1 mM en medio
- se extrae medio de la placa celular
- las células se lavan con OptiMem (100 µl/pocillo) y se extraen nuevamente
- mezcla de ensayo: 90 µl OptiMem/pocillo + 90 µl de compuesto/pocillo de cada concentración
 [concentración final del compuesto final: 10 µM; 0,15% DMSO]
 [concentración final del fondo compuesto: 0,004 µM; 0,15% DMSO]
- preincubación: 30 min a 37°C
- agregar 20 µl/pocillo de la solución de sustrato 1,1 mM (concentración final de ensayo: 100 µM)
- control positivo: 200 µl OptiMem
- control negativo: 180 µl OptiMem + 20 µl sustrato 1,1mM
- incubar ~24 h a 37°C
- transferir 100 µl de cada pocillo en una placa transparente de 96 pocillos (Corning)
- agregar 100 µl/pocillo de ácido tricloroacético (TCA) al 10% en agua
- placa centrífuga durante 3 minutos a 4000 rpm
- detectar producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrellenado de 2,5 veces del circuito de muestra de 20 µl)

[0239] Análisis de datos: Cl₅₀ se calculan utilizando un algoritmo de ajuste automático (Análisis A+).

Ejemplo de biología 2

[0240] A continuación se describe un método para controlar la hidroxilación de L-Quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica mediante monitoreo de reacción múltiple.

Reactivos clave:**[0241]**

Compuesto: Concentraciones de reserva: 10 mM en 100% DMSO

Enzima: Enzima KMO preparada en Evotec mediante aislamiento de mitocondrias a partir de células CHO-GST HIS KMO

Substrato: L-Quinurenina (Sigma: Cat nº K3750)

5 [concentración de reserva: 10 mM en tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4]

Condiciones del ensayo:

[0242]

10 Tampón: 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200 µM NADPH, 0,4 U/ml G6P-DH (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), 3 mM G6P (D-glucosa 6-fosfato)

Volumen del ensayo: 40 µl

Formato de placa: Placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)

15 Lectura: Producto (3OH-KYN) cuantificación utilizando MRM específico del producto

Lector: LC/MS/MS

Protocolo de ensayo:

[0243]

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% DMSO (concentración máxima = 10 mM, 100% DMSO)
[8 puntos : 10 mM; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]

- preparar una solución concentrada de 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración máxima 300 µM, DMSO al 3%) en tampón de ensayo
[concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]

- preparar sustrato (10 mM) a la concentración de 1mM en tampón de ensayo
- mezcla de ensayo: 4 µl de compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl KMO enzima humana + 4 µl 1mM sustrato (concentración final = 100 µM)
[concentración final del compuesto final: 30 µM; 0,3% DMSO]
[concentración final del fondo compuesto: 0,0137 µM; 0,3% DMSO]

- control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en tampón de ensayo [0,5% DMSO] (concentración de ensayo final = 5 µM) + 24 µl tampón de ensayo/pocillo + 8 µl KMO enzima humana + 4 µl sustrato 1mM (concentración final = 100 µM)

- control negativo: 28 µl tampón de ensayo/pocillo + 8 µl enzima humana KMO + 4 µl sustrato 1mM (concentración final = 100 µM)

- incubar 400 minutos a temperatura ambiente

- agregar 40 µl/pocillo 10% tricloro ácido acético en agua para detener el ensayo y precipitado de proteína

- placa centrífuga durante 3 min a 4000 rpm

- detección del producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrellenado 2,5 veces de 20 µl de bucle de muestra)

[0244] **Análisis de datos:** Cl₅₀ se calculan utilizando un algoritmo de ajuste automático (Análisis A+).

55 Ejemplo de biología 3

[0245] Se describe un método para controlar la hidroxilación de L-Quinurenina (KYN) para formar 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica por monitoreo de reacción múltiple (método MRM).

60 Reactivos clave:

[0246] Condiciones del ensayo:

Compuesto: Concentraciones de stock: 10 mM en 100% DMSO

65 Enzima: enzima KMO preparada en Evotec a partir de hígado de ratón (4-6 semanas de edad) mediante aislamiento

de mitocondrias como se describe en la literatura

Sustrato: L -Quinurenina (Sigma: Cat nº K3750, concentración de reserva: 10 mM en tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4)

5 Protocolo de ensayo:

[0247]

Tampón: fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4, NADPH 200 µM, 0,4U/ml G6P-DH (Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa),

3mM G6P (D-Glucosa 6-fosfato)

Volumen del ensayo: 40 µl

Formato de la placa: placa de 384 pocillos, transparente (matriz)

Lectura: cuantificación del producto (3OH-KYN) usando un MRM específico del producto

Lector: LC/MS/MS

[0248]

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% DMSO (concentración máxima = 10 mM, 100% DMSO)

[8 puntos: 10 mM; 3,33 mM; 1,11mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]

- preparar una solución concentrada de 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración máxima 300 µM, DMSO al 3%) en tampón de ensayo

[concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]

- preparar sustrato (10 mM) a concentración de 1mM en tampón de ensayo

- mezcla de ensayo: 4 µl de compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima KMO de ratón + 4 µl de sustrato 1mM (concentración final = 100 µM)

[concentración final del compuesto final: 30 µM; 0,3% DMSO]
[concentración final del fondo compuesto: 0,0137 µM; 0,3% DMSO]

- control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en tampón de ensayo, 0,5% DMSO [concentración de ensayo final = 5 µM] + 24 µl tampón de ensayo/pocillo + 8 µl KMO enzima de ratón + 4 µl 1mM sustrato [concentración final = 100 µM]

- control negativo: 28 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl enzima KMO de ratón + 4 µl 1mM sustrato [concentración final = 100 µM]

- incubar 40 min a temperatura ambiente

- agregar 40 µl/pocillo de ácido tricloroacético al 10% en agua para detener el ensayo y precipitar proteína

- placa de centrifuga durante 3 minutos a 4000 rpm

- detección del producto por LC/MS (inyección de 20 µl/pocillo, sobrellenado doble del bucle de muestra de 10 µl)

[0249] **Análisis de datos:** Cl₅₀ se calculan utilizando un algoritmo de ajuste automático (Análisis A+).

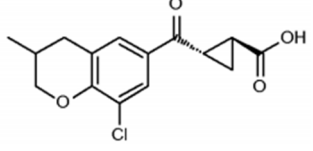
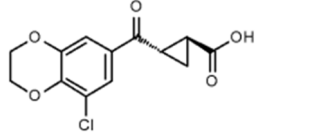
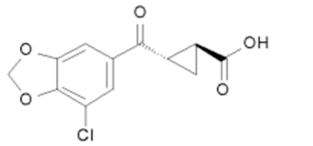
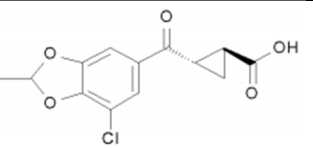
Ejemplo de biología 4

[0250] Usando los protocolos de ensayo sustancialmente similares a los del Ejemplo de Biología 3, los siguientes compuestos fueron probados.

Tabla de compuestos con información de inhibición

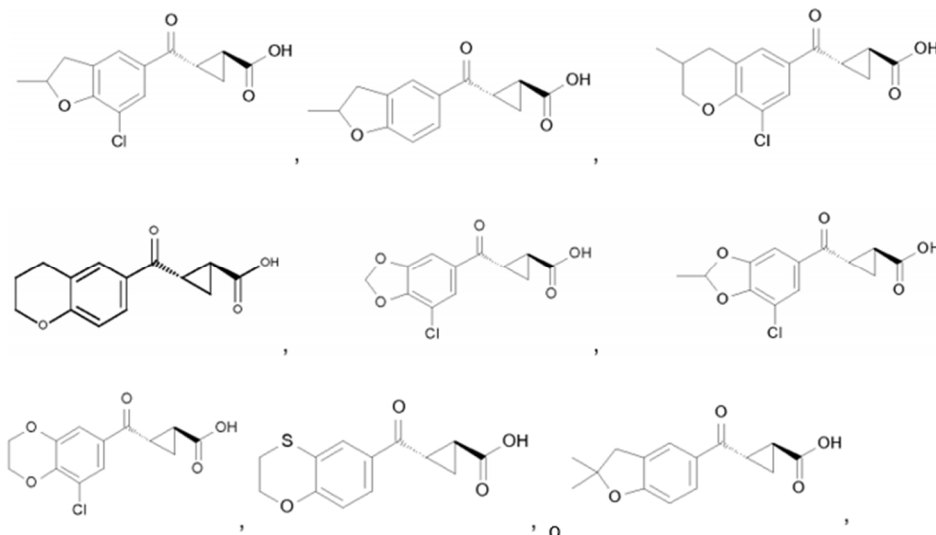
	Estructura	Nombre IUPAC	% inhibición a 30 μ m
5		(1S, 2S)-2-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	100,3
10		(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	98,7
15		(1S, 2S)-2-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	100,3
20		(1S, 2S)-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-cloro benzoxazol-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	93,5
25		(1S, 2S)-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,7-cloro benzoxazol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	101,1
30		(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	101,6
35		(1S, 2S)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	101
40		(1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	102,8
45		(1S, 2S)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	64,8
50		(1S, 2S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	101,2
55		(1S, 2S)-2-(2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	94,1
60		(1S, 2S)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-7-cloro benzofurano-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	100,4

(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	% inhibición a 30 μ m
	(1S, 2S)-2-(3-metil-3,4-dihidro-2H-1-8-cloro benzopiran-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	101,4
	(1S, 2S)-2-(8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	102,4
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	102,3
	(1S, 2S)-2-(7-cloro-2-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil)ciclopropano-1-ácido carboxílico	102,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-monooxigenasa de quinurenina en un sujeto que necesita dicho tratamiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección o trastorno es la enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por trauma, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastorno isquémico, hipoxia, demencia por infarto múltiple, trauma o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia, demencia senil, complejo de demencia por SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, pancreatitis necrosante aguda, enfermedad cerebral, inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central y/o periférico, rechazo de trasplante o trastorno inflamatorio cerebral.

4. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-monooxigenasa de quinurenina en un sujeto que necesita dicho tratamiento, método que comprende administrar para el sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha afección o trastorno es la enfermedad de Huntington.

5. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad de 3-monooxigenasa de quinurenina en un sujeto que necesita dicho tratamiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha afección o trastorno es pancreatitis necrotizante aguda, enfermedad de Alzheimer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o rechazo de trasplante.