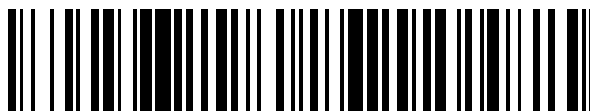


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 066**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/70** (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/36** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61K 31/443** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/IB2016/054219**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009804**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16739584 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3322697**

54 Título: **Tricíclicos sustituidos y métodos de uso**

30 Prioridad:

**16.07.2015 US 201562193391 P**  
**25.02.2016 US 201662299633 P**

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

**16.07.2020**

73 Titular/es:

**ABBVIE OVERSEAS S.À R.L. (50.0%)**  
**26 Boulevard Royal**  
**2449 Luxembourg, LU y**  
**GALAPAGOS NV (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALTENBACH, ROBERT J.;**  
**BOGDAN, ANDREW;**  
**COWART, MARLON D.;**  
**ESMIEU, WILLIAM RAMESH;**  
**GFESSER, GREGORY A.;**  
**GRESZLER, STEPHEN N.;**  
**KOENIG, JOHN R.;**  
**KYM, PHILIP R.;**  
**LIU, BO;**  
**MALAGU, KARINE FABIENNE;**  
**PATEL, SACHIN V.;**  
**SCANIO, MARC J.;**  
**SEARLE, XENIA B.;**  
**VOIGHT, ERIC;**  
**WANG, XUEQING y**  
**YEUNG, MING C.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 774 066 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

Tricíclicos sustituidos y métodos de uso

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/193.391, presentada el 16 de julio de 2015 y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/299.633, presentada el 25 de febrero de 2016.

10 **Antecedentes de la invención**

**Campo técnico**

15 La invención se refiere a compuestos tricíclicos sustituidos que son moduladores de la proteína del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por CFTR. Además, la invención se refiere a composiciones que contienen compuestos de la invención y procesos para su preparación.

20 Descripción de la tecnología relacionada

Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana homólogas que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, xenobióticos, aniones, etc.) que se unen y usan adenosina trifosfato celular (ATP) para sus actividades específicas. Se descubrió que algunos de estos transportadores defendían las células cancerosas malignas contra los agentes quimioterapéuticos, actuando como  
25 proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP 1). Hasta el momento, se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias en función de su identidad de secuencia y de su función.

30 Los transportadores ABC proporcionan protección contra compuestos ambientales nocivos al regular una variedad de papeles fisiológicos importantes dentro del cuerpo y, por lo tanto, representan posibles dianas farmacológicas importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos del transportador, el transporte celular de fármacos hacia el exterior y otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC puede ser beneficiosa.

35 El canal de aniones mediado por AMPc/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de transportadores ABC comúnmente asociado con enfermedades, que se expresa en una variedad de tipos celulares, incluyendo células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. La actividad de CFTR en las células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluyendo tejido respiratorio y digestivo (Quinton, P.M., 1990. Cystic  
40 fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717).

El gen que codifica CFTR ha sido identificado y secuenciado (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080). La CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína  
45 formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un gran dominio polar regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

La fibrosis quística (FQ) es causada por un defecto en este gen que induce mutaciones en la CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más común en humanos y afecta al -0,04% de los individuos blancos (Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with  
50 incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu. 10041), por ejemplo, en los Estados Unidos, aproximadamente uno de cada 2.500 bebés se ve afectado, y hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos nocivos evidentes; además, los sujetos con una sola copia del gen presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ dentro de la población.

60 Por el contrario, las personas con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y letales de la FQ, incluyendo las infecciones pulmonares crónicas.

En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en la CFTR epitelial respiratoria endógena no confieren permeabilidad de cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en los pulmones y otros tejidos, lo que lleva a una reducción de la secreción apical de aniones y a la interrupción del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones provoca una mayor acumulación de moco y agentes patógenos en el pulmón, lo que desencadena infecciones microbianas que finalmente causan la muerte en pacientes con FQ.  
65

Más allá de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ también sufren problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que provocan la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística padecen una disminución de la fertilidad, mientras que los hombres con fibrosis quística son estériles.

5 Se ha identificado una variedad de mutaciones que causan enfermedades a través del análisis de secuencia del gen CFTR de los cromosomas de la FQ (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073-1080).  $\Delta F508$ -CFTR, la mutación más común de la FQ (presente en al menos 1 alelo en -90 % de los pacientes con FQ) y que se da en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística, contiene una sola delección de aminoácidos de fenilalanina 508. Esta delección evita que la proteína naciente se pliegue correctamente, cuya proteína a su vez no puede salir del retículo endoplásmico (RE) y no se da el tráfico a la membrana plasmática, y entonces se degrada rápidamente. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que en las células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además de la alteración del tráfico, la mutación da como resultado un canal defectuoso. En realidad, incluso si se permite que  $\Delta F508$ -CFTR alcance la membrana plasmática celular mediante rescate a baja temperatura (27 °C) donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por AMPc, su actividad disminuye significativamente en comparación con la CFTR de tipo silvestre (CFTR-TS) (Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant ( $\delta F508$ ) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl-Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* 270, 12347-12350).

20 También se han identificado otras mutaciones con menor incidencia que alteran la regulación del canal o la conductancia del canal. En el caso de los mutantes de regulación de canales, hay un tráfico adecuado de la proteína mutada y se localiza en la membrana plasmática, pero no se puede activar o no puede funcionar como un canal de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido alterado ubicadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos), los ejemplos de estas mutaciones son G551D, G178R y G1349D. Las mutaciones que afectan a la conductancia del cloruro tienen una proteína CFTR que se desplaza correctamente a la membrana celular pero que genera un flujo reducido de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido alterado ubicadas dentro del dominio transmembrana), los ejemplos de estas mutaciones son R117H y R334W.

30 Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en la CFTR, tales como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjogren.

35 La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva e irreversible del flujo de aire, que se debe a la hipersecreción de moco, bronquiolitis y enfisema. Un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y la alteración del aclaramiento mucociliar que es común en la EPOC podría consistir en el uso de activadores de CFTR mutante o de tipo silvestre. En particular, el aumento de la secreción de aniones a través de la CFTR puede facilitar el transporte de líquidos al líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del líquido periciliar. El aclaramiento mucociliar mejorado resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con la EPOC.

40 La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas y de perfiles anómalos de lípidos, proteína y mucina de la película lacrimal. Muchos factores pueden causar enfermedad del ojo seco, algunos de los cuales incluyen la edad, la artritis, la cirugía ocular Lasik, quemaduras químicas/térmicas, medicamentos, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjogrens. El aumento de la secreción de aniones a través de la CFTR podría mejorar el transporte de líquidos de las células endoteliales de la córnea y las glándulas secretoras que rodean el ojo, y eventualmente mejorar la hidratación de la córnea, ayudando así a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjogrens es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunitario daña las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los siguientes síntomas, incluyen, ojo seco, boca y vagina, así como enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogrens también se asocia con la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la esclerosis sistémica y la polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad radica en el tráfico defectuoso de proteínas, para lo cual las opciones de tratamiento son limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad de la CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayudar a elevar los síntomas asociados.

55 Además de la FQ, se ha demostrado que el tráfico defectuoso de proteínas inducido por el  $\Delta F508$ -CFTR es la base subyacente de una amplia gama de otras enfermedades, en particular enfermedades en las que el funcionamiento defectuoso del retículo endoplásmico (RE) puede evitar que la proteína CFTR salga del RE y/o la proteína mal plegada se degrade (Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol. Sci.* 21,466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1).

65 Una serie de enfermedades genéticas están asociadas con un procesamiento defectuoso en RE equivalente al defecto observado con la CFTR en la FQ, como la glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario ( $\alpha$ -1-antitripsina (variante Piz)),

hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (procolágeno de tipo I, II o IV), hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), deficiencia de ACT ( $\alpha$ -1-antiquimiotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisaria (receptor N2 de la hormona vasopresina), DI nefrogénica (acuaporina II), Síndrome de Charcot-Marie-Tooth (proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina como la enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal o bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como las encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (defecto de procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry ( $\alpha$ -galactosidasa A lisosomal), el síndrome de Straussler-Scheinker, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjogren.

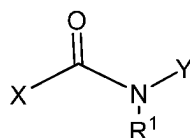
Además de la regulación positiva de la actividad de la CFTR, la reducción de la secreción de aniones por los moduladores de CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, en el cual el transporte de agua epitelial se incrementa drásticamente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogo. El mecanismo implica el aumento del AMPc y la estimulación de la CFTR.

Independientemente de la causa, el transporte excesivo de cloruro se observa en todas las diarreas y produce deshidratación, acidosis, crecimiento alterado y muerte. Las diarreas agudas y crónicas siguen siendo un problema médico importante en todo el mundo y son un factor importante en la desnutrición, que conduce a la muerte en niños menores de cinco años (5.000.000 de muertes/año). Además, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII) y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la diarrea es una afección peligrosa.

Varios documentos heterocíclicos que son útiles en el tratamiento de la fibrosis quística se describen en los documentos US 2008/0176899, WO 2011/002708 y WO 2008/147952. Sin embargo, existe la necesidad de nuevos compuestos capaces de modular la CFTR. En particular, la presente invención describe compuestos que pueden actuar como moduladores de la CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los compuestos para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística administrando los compuestos de la invención.

### Sumario

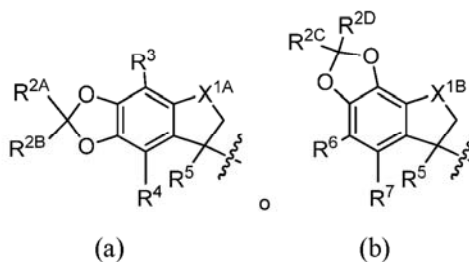
En un aspecto la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X es la fórmula (a) o la fórmula (b)

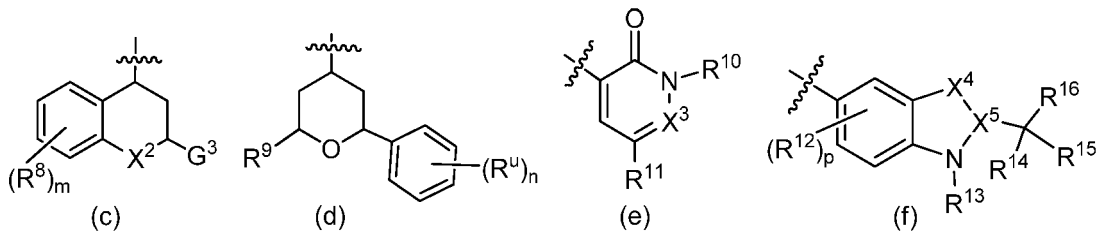


en donde

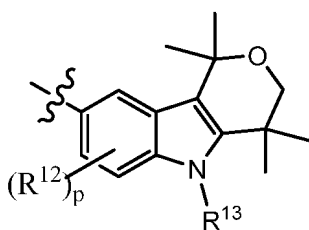
cada uno de R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> es independientemente hidrógeno o halógeno;  
 cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halógeno;  
 R<sup>5</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>;  
 X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 X<sup>1B</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 Y es -G<sup>1</sup> o Y es la fórmula (c), (d), (e), (f) o (g);

5



o



(g)

10

en donde

15

G<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente; en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)-G<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -N<sup>R<sup>A</sup></sup>R<sup>B</sup>; en donde R<sup>A</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>B</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 -OH;

20

G<sup>A</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

25

G<sup>2</sup> es fenilo, heterociclo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente;

30

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

X<sup>3</sup> es N o CH;

X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup> es N=C, C(R<sup>4x</sup>)=C o C(R<sup>4x</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>5x</sup>), en donde, en cada caso, cada uno de R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35

los grupos R<sup>8</sup> son sustituyentes opcionales en el anillo benzo y cada uno, es independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; m es 0, 1, 2, 3 o 4;

40

G<sup>3</sup> es -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-OR<sup>9</sup>, -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-G<sup>B</sup>, fenilo, cicloalquilo, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros o heteroarilo monocíclico; en el que cada uno del fenilo, el cicloalquilo, el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros y el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;

35

G<sup>B</sup> es fenilo, cicloalquilo, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;

40

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

45

n es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo; o R<sup>10</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo monocíclico, en el que cada uno del fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>11</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros, heteroarilo monocíclico o fenilo; cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>12</sup> son sustituyentes opcionales del anillo benzo y cada uno es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

p es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, -OR<sup>13a</sup>, -O-bencilo, -N(R<sup>13a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup> y -N(R<sup>13a</sup>)C(O)R<sup>13b</sup>, en donde R<sup>13a</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>13b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; cada uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>16</sup> es -OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -OR<sup>i</sup>, -O-bencilo, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>j</sup>, -C(O)OR<sup>j</sup>, -C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>) y -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>q</sup> es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>2A</sup>; R<sup>x</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2A</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-G<sup>2A</sup>;

R<sup>y</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2A</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-G<sup>2A</sup>;

G<sup>2A</sup>, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>;

R<sup>s</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OR<sup>h</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)O(bencilo), -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>), -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), G<sup>3A</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -O-bencilo, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>3A</sup>;

G<sup>3A</sup>, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros; cada G<sup>3A</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup>;

R<sup>g</sup> es hidrógeno o bencilo o R<sup>g</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 -OR<sup>i</sup>;

R<sup>h</sup> es bencilo o R<sup>h</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 -OR<sup>i</sup>;

R<sup>m</sup> es G<sup>3B</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>3B</sup>;

R<sup>n</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo o -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>i</sup>; o R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros, en donde el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup> seleccionados independientemente;

G<sup>3B</sup>, cada vez que aparece, es independientemente un fenilo, un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o un cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup> seleccionados independientemente;

cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup> y R<sup>z</sup>, en cada caso, es independientemente alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>) y -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>i</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>k</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéutico. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, habitualmente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente otros principios activos terapéuticamente adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más

particular, el otro principio terapéuticamente activo es un agente para el tratamiento de fibrosis quística.

Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento divulgados en el presente documento, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y se usan.

La presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad del regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística en mamíferos. Más en particular, el método es útil para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como medicamento para tratar o prevenir una enfermedad modulada por el regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para fabricar los compuestos y los métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en el presente documento.

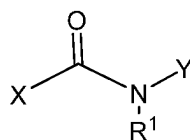
En un aspecto particular, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de fibrosis quística provocada por mutaciones de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéutico adecuado para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

Este y otros objetos de la invención se describen en los párrafos siguientes. No se debe considerar que estos objetos reducen el alcance de la invención.

### Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que R<sup>1</sup>, X e Y se definen anteriormente en el Sumario de la invención y a continuación en la Descripción detallada. Además, se describen también composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos que usan dichos compuestos y composiciones.

Los compuestos incluidos en el presente documento pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas del presente documento. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otra aparición. Además, se permiten las combinaciones de los sustituyentes solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar a partir de una mezcla de reacción.

### Definiciones

Se indica que, tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un compuesto singular así como uno o más de los mismos o de diferentes compuestos, la referencia a "un vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo farmacéuticamente aceptable individual así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y similares.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueniilo", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarburo lineal o ramificada de 2 a 10 carbonos que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alqueniilo que contiene 2-6 átomos de carbono. El término "alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo alqueniilo que contiene 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alqueniilo incluyen buta-1,3-dieniilo, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-buteniilo, 4-penteniilo y 5-hexeniilo.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi y 2-propoxi.

5 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un resto alquilo está indicado por el prefijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero  
10 sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo. Los términos "alquilo", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" están sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

15 El término "alquilenilo" o "alquilenilo" significa un radical divalente derivado de una cadena hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o de 1 a 3 átomos de carbono (alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.  
20

El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, aunque sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.  
25

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> tal como se define en el presente documento, en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede contener además uno o dos puentes alquilenilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y cada uno de los átomos de carbono no adyacentes del anillo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillo puenteados incluyen, pero sin limitación, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.1.1]hexilo y biciclo[3.1.1]heptilo. Los sistemas de anillo cicloalquilo (incluyendo los anillos a modo de ejemplo) están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa.  
30

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa en el presente documento, significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique otra cosa.  
35

El término "cicloalquilo de 3-10 miembros", tal como se usa en el presente documento, significa un radical de anillo hidrocarburo que contiene 3-10 átomos de carbono y cero heteroátomos. El cicloalquilo de 3-10 miembros puede ser un cicloalquilo monocíclico, un espiro cicloalquilo o un cicloalquilo bicíclico. El cicloalquilo monocíclico habitualmente es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Más típicamente el cicloalquilo monocíclico es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo cicloalquilo monocíclico o un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo fenilo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos pueden contener además uno o dos puentes alquilo, consistiendo cada uno en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono de longitud y cada puente se une con dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillo bicíclicos incluyen 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Un espiro cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo cicloalquilo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Los grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos y espiro están unidos al resto molecular precursor mediante cualquier *in situ* sustituible que contenido dentro del sistema de anillo. Los cicloalquilos de 3-10 miembros, incluyendo los anillos a modo de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa.  
40  
45  
50

55 El término "cicloalquilenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa en el presente documento, significa ciclobutenilo, ciclopropentenilo y ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique otra cosa.

El término "halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa Cl, Br, I y F.

60 El término "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi y 2-fluoroetoxi.

65 El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como se define en el presente documento, en el que



uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un radical de un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo espiro. Un heterociclo monocíclico es un anillo carbocíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. Un anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o uno doble enlace y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. Un anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, dihydrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Un anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos de seis miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos de 6 miembros incluyen tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, tetrahydrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tiofanilo y tritiano. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetano, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiridinilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico condensado a cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, 2,3-dihydro-1*H*-indolilo, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, 2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, hexahidropirano[3,4-*b*][1,4]oxazin-1(5*H*)-ilo, hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo y hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-3*a*(1*H*)-ilo. El heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico pueden contener además uno o dos puentes alqueno, consistiendo cada uno en 1,2, 3 o 4 átomos de carbono y uniendo cada uno dos átomos no adyacentes en el sistema de anillo. Los ejemplos de dichos heterociclos puenteados incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano). El término "espiro heterociclo", tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico tal como se define en el presente documento en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo heterociclo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un segundo heterociclo monocíclico o un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Algunos ejemplos no limitantes del espiro heterociclo incluyen 6-azaespiro[3,4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-ilo y 2,7-diazaespiro[4,4]nonano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiro, incluyendo los anillos a modo de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiro están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los sistemas de anillo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahydrotienilo, 1,1-dióxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo) y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados.

La expresión "heterociclo monocíclico de 4-6 miembros" o "heterocíclico monocíclico de 4-6 miembros", tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de heterociclo monocíclico de 4-6 miembros incluyen azetidino, dihydropirano, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolano, tetrahydropirano, hexahidrotiopirano, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo. Los heterociclos monocíclicos de 4-6 miembros, incluyendo los anillos a modo de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa.

La expresión "heterociclo monocíclico de 4-7 miembros" o "heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros", tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de heterociclo monocíclico de 4-7 miembros incluyen azetidino, dihydropirano, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirano, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, hexahidrotiopirano y 1,4-oxazepano. Los heterociclos monocíclicos de 4-7 miembros, incluyendo los anillos a modo de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa.

El término "heteroarilo monocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O y S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o uno de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos monocíclicos, incluyendo los anillos a modo de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa. Los heteroarilos monocíclicos están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilo opcionalmente se puede oxidar y opcionalmente se puede cuaternizar.

El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, significa un nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo =O.

El término "radiomarcado" significa un compuesto de la invención en el que al menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o un isótopo radiactivo, en donde el átomo o el isótopo radiactivo emita de manera espontánea rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo, partículas alfa o beta, o positrones. Algunos ejemplos de dichos átomos radiactivos incluyen, pero sin limitación,  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

Un resto se describe como "sustituido" cuando un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible del resto. Por lo tanto, por ejemplo, un resto heterociclo sustituido es un resto heterociclo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un resto, cada radical distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique otra cosa).

Si un resto se describe que está "opcionalmente sustituido", el resto puede estar tanto (1) sin sustituir como (2) sustituido. Si un resto se describe que está opcionalmente sustituido con hasta un determinado número de radicales no hidrógeno, ese resto puede estar tanto (1) sin sustituir como (2) sustituido por hasta ese número determinado de radicales distintos de hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el resto, el que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si se describe un resto como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles podría estar opcionalmente sustituido por hasta solamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustración, el tetrazolilo (que tiene solamente una posición sustituible) podría estar opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. Para más ilustración, si se describe un amino nitrógeno como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un amino nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un amino nitrógeno secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solamente 1 radical distinto de hidrógeno.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes. En ciertas realizaciones, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), psicológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En una realización adicional, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refiere a ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "prevenir", "que previene" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo de que un sujeto adquiera o desarrolle una enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para prevenir el desarrollo de o para aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno a tratar cuando se administra en solitario o junto con otro agente terapéutico para el tratamiento de un sujeto en particular o una población de sujetos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su gravedad y de la edad, el peso, la salud, etc., del sujeto que se va a tratar. Por ejemplo en un sujeto humano u otro mamífero, se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de manera experimental en un laboratorio o entorno clínico o puede ser la cantidad requerida por las pautas de la United States Food and Drug Administration o una agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y el sujeto a tratar.

El término "sujeto" se define en el presente documento para referirse a animales tales como mamíferos, incluyendo,

pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En una realización, el sujeto es un ser humano. Los términos "ser humano", "paciente" y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

5 La expresión "uno o más" se refiere a de uno a cuatro. En otra realización esta se refiere a de uno a tres. En una realización más esta se refiere a de uno o a dos. En otra realización más esta se refiere a dos. En aún otra realización más esta se refiere a uno.

10 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase I" se refieren a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Dan como resultado la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de parada) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y se degradan rápidamente, por lo tanto, el efecto neto es que no hay proteínas en la membrana apical. En particular, las mutaciones de clase I se refieren a la mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621 + 1G>T), o c.579+1G>T (711 + 1G>T). Más en particular, las mutaciones de clase I se refieren a las mutaciones G542X o W1282X.

15 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase II" se refiere a mutaciones que afectan a la maduración de las proteínas. Esto lleva a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar y/o transportar correctamente a su sitio de función en la membrana apical. En particular, las mutaciones de clase II se refieren a las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del o p.Asn1303Lys (N1303K). Más en particular, las mutaciones de clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

20 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase III" se refiere a mutaciones que alteran la regulación del canal de CFTR. La proteína CFTR mutada se transporta adecuadamente y se localiza en la membrana plasmática, pero no se puede activar o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, las mutaciones de clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más en particular, las mutaciones de clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

25 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase IV" se refiere a mutaciones que afectan a la conductancia de cloruro. La proteína CFTR se transporta correctamente a la membrana celular pero genera un flujo reducido de cloruro o un "defecto de activación" (la mayoría son mutaciones de sentido alterado ubicadas dentro del dominio transmembrana). En particular, las mutaciones de clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

30 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase V" se refiere a mutaciones que reducen el nivel de CFTR que funciona normalmente en la membrana apical o dan como resultado un "defecto de conductancia" (por ejemplo, mutaciones de corte y empalme parcialmente anómalas o mutaciones de sentido alterado de tráfico ineficaces). En particular, las mutaciones de clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (alelo T5), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

35 Tal como se usa en el presente documento, "Mutaciones de clase VI" se refiere a mutaciones que reducen la estabilidad de la CFTR que está presente o que afecta a la regulación de otros canales, dando como resultado la inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y es rápidamente eliminada y degradada por la maquinaria celular. En particular, las mutaciones de clase VI se refieren a las mutaciones de rescate F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC, o 4279insA. Más en particular, las mutaciones de clase VI se refieren a mutaciones de rescate F508del.

#### Compuestos

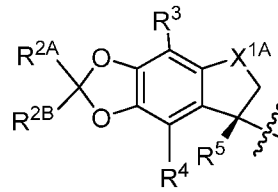
50 Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I) tal como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son como sigue. Dichos valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anterior o posteriormente en el presente documento.

55 En ciertas realizaciones de fórmula (I), X es la fórmula (a).

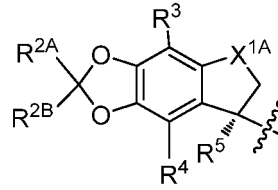
En ciertas realizaciones de fórmula (I), X es la fórmula (b).

60 El átomo de carbono que lleva R<sup>5</sup> en la fórmula (a) y (b) es un átomo sustituido asimétricamente y, por lo tanto, puede existir en forma de estereoisómeros individuales. Por ejemplo, ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde X es la fórmula (a-i)



(a-i).

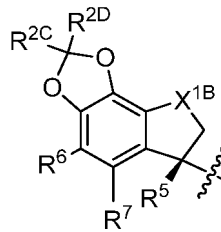
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde X es la fórmula (a-ii)



(a-ii).

5

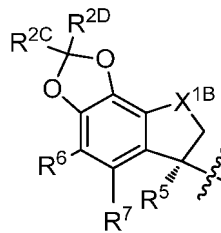
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde X es la fórmula (b-i)



(b-i).

10

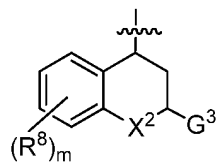
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde X es la fórmula (b-ii)



(b-ii)

15 Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es -G<sup>1</sup>.

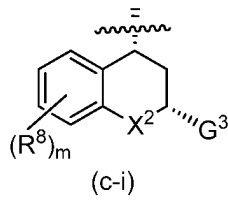
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (c)



(c)

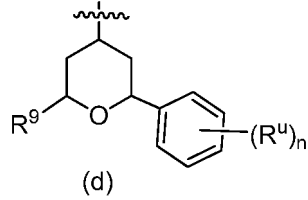
20

Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (c-i)



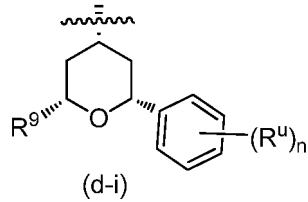
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (d)

5



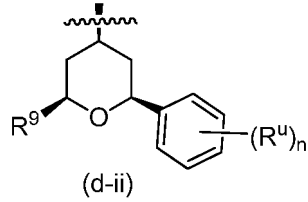
Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (d-i)

10

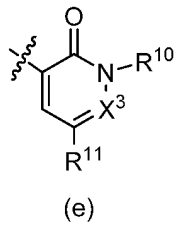


Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (d-ii)

15

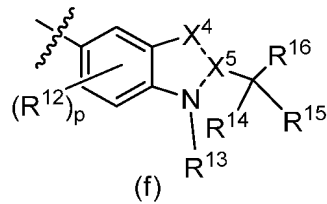


Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (e)

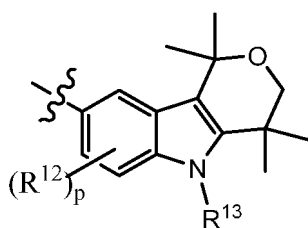


20

Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (f)

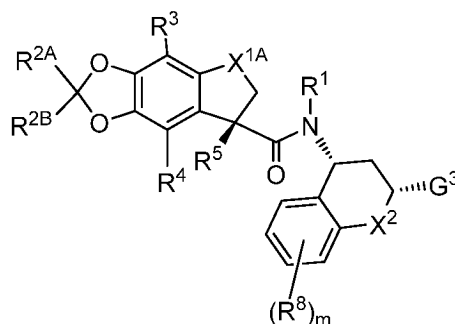


Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos en donde Y es la fórmula (g)



(g).

Ciertas realizaciones se dirigen a compuestos de fórmula (I-a-i)



(I-a-i).

5

En ciertas realizaciones R<sup>1</sup> es H.

En ciertas realizaciones R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>.

10

En ciertas realizaciones R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son halógeno. En algunas de dichas realizaciones, el halógeno es F.

15

En ciertas realizaciones R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; y R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F.

En ciertas realizaciones R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son hidrógeno.

En ciertas realizaciones R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son halógeno.

20

En ciertas realizaciones R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F.

En ciertas realizaciones R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno.

En ciertas realizaciones R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son halógeno.

25

En ciertas realizaciones R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F.

En ciertas realizaciones R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno.

30

En ciertas realizaciones R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones X<sup>1A</sup> es O.

35

En ciertas realizaciones X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones X<sup>1B</sup> es O.

40

En ciertas realizaciones X<sup>1B</sup> es CH<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, Y es -G<sup>1</sup>.

En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está

- opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones G<sup>1</sup> está sustituido.
- 5 En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones G<sup>1</sup> está sustituido.
- En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones G<sup>1</sup> está sustituido.
- 10 En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones G<sup>1</sup> está sustituido.
- En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> es piridinilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones G<sup>1</sup> está sustituido.
- 15 En ciertas realizaciones, cada R<sup>p</sup>, cuando está presente, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>.
- 20 En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- En ciertas realizaciones, G<sup>1</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 25 En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup>, cuando está presente, es independientemente fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, imidazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- 30 En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- 35 En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- 40 En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- 45 En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es tienilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- En ciertas realizaciones, cada G<sup>2</sup> (incluyendo los anillos a modo de ejemplo) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>2</sup> está sustituido.
- 50 En ciertas realizaciones, cada R<sup>q</sup>, cuando está presente, es independientemente -CN, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>x</sup> y G<sup>2A</sup>.
- 55 En ciertas realizaciones, cada G<sup>2</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sin sustituir.
- En ciertas realizaciones, cada G<sup>2</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup>, en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> u -OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>q</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 60 En ciertas realizaciones, cada G<sup>2</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup>, en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>q</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 65 En ciertas realizaciones, cada G<sup>2</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con un grupo R<sup>q</sup> en donde R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> u -OR<sup>x</sup> y R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, cada  $G^2$  (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con un grupo  $R^q$  en donde  $R^q$  es  $-C(O)OR^x$  y  $R^x$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

5 En ciertas realizaciones,  $G^2$  es fenilo sustituido con un  $-C(O)OR^x$  en donde  $R^x$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^x$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^x$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

10 En ciertas realizaciones,  $G^2$  es pirrolidinilo sustituido con un grupo  $R^q$  y  $R^q$  es  $-C(O)OR^x$  en donde  $R^x$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  o  $R^q$  es  $-OR^x$  en donde  $R^x$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^q$  es  $-C(O)OR^x$  en donde  $R^x$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^q$  es  $-C(O)OR^x$  en donde  $R^x$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^q$  es  $-OR^x$  en donde  $R^x$  es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, Y es la fórmula (c).

15 En ciertas realizaciones, m es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones, m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, m es 0.

20 En ciertas realizaciones, m es 1.

En ciertas realizaciones,  $R^8$  es F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$  o  $-OCH_2CH_2F$ .

25 En ciertas realizaciones,  $R^8$  es F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$  o  $-OCH_2CH_2F$ .

En ciertas realizaciones,  $R^8$  es alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$ .

En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$  u  $-OCHF_2$ .

30 En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OCH_3$  u  $-OCHF_2$ .

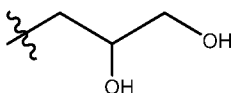
En ciertas realizaciones,  $X^2$  es O.

35 En ciertas realizaciones,  $X^2$  es  $N(R^{2x})$ .

En ciertas realizaciones,  $X^2$  es  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es  $-(alquilenil\ C_1-C_3)-OR^g$ .

40 En ciertas realizaciones,  $G^3$  es  $-(alquilenil\ C_1-C_3)-OR^g$ , en donde  $R^g$  es hidrógeno, bencilo o



45 En ciertas realizaciones,  $G^3$  es  $-(alquilenil\ C_1-C_3)-G^B$ . En ciertas realizaciones,  $G^B$  está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  y  $R^s$  es como se ha definido en el sumario y en las realizaciones siguientes del presente documento.

En ciertas realizaciones  $G^3$  es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, 1,6-dihidropiridazino, piperidino, tetrazolilo, pirazino, piridazino o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

50 En ciertas realizaciones  $G^3$  es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, tetrahidrofuranilo o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones  $G^3$  es fenilo, ciclohexilo o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

55 En ciertas realizaciones,  $G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es fenilo opcionalmente sustituido.

60

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones,  $G^3$  es



ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, G<sup>3</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es azetidínico, tetrahidrofuranilo, 1,6-dihidropiridazínico o piperidínico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

15 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es tetrazolilo, pirazinilo, piridazínico o piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido.

20 En ciertas realizaciones, cada G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sin sustituir.

25 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup>.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con un grupo R<sup>s</sup>.

30 En ciertas realizaciones, R<sup>s</sup>, cuando está presente, es alquénico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, -C(O)R<sup>i</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OR<sup>n</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)O(bencilo), -C(O)N(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, G<sup>3A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>i</sup>, -O-bencilo, -C(O)OR<sup>i</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>3A</sup>.

35 En ciertas realizaciones, R<sup>s</sup>, cuando está presente, es alquénico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, -C(O)R<sup>i</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>i</sup> y -C(O)OR<sup>i</sup>.

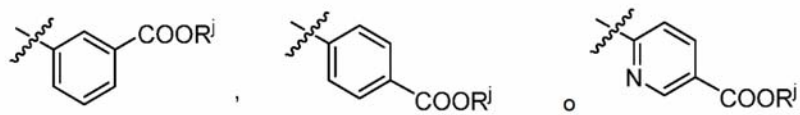
En ciertas realizaciones, R<sup>s</sup>, cuando está presente, es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>.

40 En ciertas realizaciones, R<sup>s</sup>, cuando está presente, es -OR<sup>i</sup> o -C(O)OR<sup>i</sup> y R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

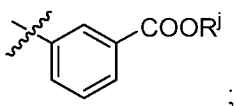
45 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

50 En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es



55 en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

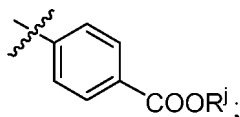
En ciertas realizaciones, G<sup>3</sup> es



en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

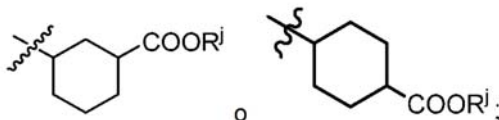
5

En ciertas realizaciones,  $G^3$  es



10 en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

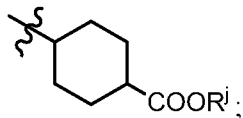
En ciertas realizaciones,  $G^3$  es



15

en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

20 En ciertas realizaciones,  $G^3$  es



25 en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $-C(O)N(R^m)(R^n)$ .

30 En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $-C(O)N(R^m)(R^n)$  en donde  $R^m$  es  $G^{3B}$  o alquilo  $C_1-C_6$  que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^j$ ,  $-S(O)_2R^j$ ,  $-C(O)N(R^j)_2$  y  $G^{3B}$  y  $R^n$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , bencilo o  $-(alquilenil\ C_2-C_6)-OR^j$ .

35 En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $-C(O)N(R^m)(R^n)$  en donde  $R^m$  es alquilo  $C_1-C_6$  que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^j$  y fenilo opcionalmente sustituido y  $R^n$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o  $-(alquilenil\ C_2-C_6)-OR^j$ .

40 En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $-C(O)N(R^m)(R^n)$  en donde  $R^m$  y  $R^n$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros, en donde el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^c$  seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones, el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o 1,4-oxazepano; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^c$  seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^c$  es independientemente halógeno, haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OR^j$  o alquilo  $C_1-C_6$  que está opcionalmente sustituido con un  $-OR^j$ . En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^c$  es independientemente F,  $CH_3$ ,  $-OH$  o  $CH_2OH$ .

45

En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $G^{3A}$  en donde  $G^{3A}$  es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; cada  $G^{3A}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^c$ . En algunas de dichas realizaciones,  $G^{3A}$  es pirrolidino sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^c$ . En algunas de dichas realizaciones,  $G^{3A}$  es pirrolidino sustituido con dos  $-OH$ .

50 En ciertas realizaciones,  $R^s$  es  $-OR^h$ .

En ciertas realizaciones, Y es la fórmula (d).

En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es ciclopropilo sin sustituir.

En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

10

En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es metilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es fenilo opcionalmente sustituido.

15 En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es fenilo sin sustituir.

En ciertas realizaciones, n es 0, 1, 2 o 3 y cada R<sup>u</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>i</sup> u -OR<sup>i</sup>.

20 En ciertas realizaciones, n es 0.

En ciertas realizaciones, n es 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>u</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>i</sup> u -OR<sup>i</sup>.

25

En ciertas realizaciones, n es 1, 2 o 3, un R<sup>u</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el 1 o 2 grupos R<sup>u</sup> opcionales son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones, n es 1 y R<sup>u</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30

En ciertas realizaciones, Y es la fórmula (e).

En ciertas realizaciones, X<sup>3</sup> es N.

35

En ciertas realizaciones, X<sup>3</sup> es CH.

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido.

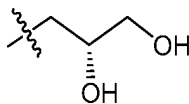
40

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 o 2 grupos OH o R<sup>10</sup> es (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es n-propilo sustituido con 2 grupos OH.

45

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es



50 En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente.

55

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente; en donde un grupo R<sup>v</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el 1 o 2 grupos R<sup>v</sup> opcionales son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

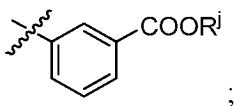
60 En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> es



en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

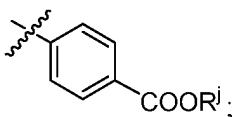
5

En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es



10 en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es



15

en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

20 En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$  seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones,  $R^{10}$  es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$  seleccionados independientemente.

25 En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$  seleccionados independientemente. En algunas de dichas realizaciones,  $R^{10}$  es piridinilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$  seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones, cada  $R^v$  es independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_3$ ,  $-C(O)OR^j$  u  $-OR^j$ .

30 En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R^v$ , en donde  $R^v$  es  $-C(O)OR^j$  y  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

35 En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es halógeno o  $G^4$  en donde  $G^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

40 En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es ciclopropilo o ciclopentilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

45 En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido.

50 En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es azetidínilo, morfolínilo, pirrolidinilo o dihidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

55 En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es piridinilo, pirimidínilo o pirazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es  $G^4$  y  $G^4$  es fenilo opcionalmente sustituido.

5 Cada  $G^4$  (incluyendo ejemplos específicos) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^w$  seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones,  $G^4$  (incluyendo ejemplos específicos) está sin sustituir.

10 En ciertas realizaciones,  $G^4$  (incluyendo ejemplos específicos) está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^w$  seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones,  $R^w$ , cuando está presente, es independientemente alquilo  $C_1$ - $C_3$ , halógeno, haloalquilo  $C_1$ - $C_3$  u  $-OR^i$ .

15 En ciertas realizaciones, Y es la fórmula (f).

En ciertas realizaciones, p es 0 o 1 y  $R^{12}$  es halógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^{12}$  es F.

20 En ciertas realizaciones,  $X^4$ - $X^5$  es  $N=C$ ,  $C(R^{4x})=C$  o  $C(R^{4x})_2-C(R^{5x})$ , en donde  $R^{4x}$  y  $R^{5x}$  son hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $X^4$ - $X^5$  es  $N=C$  o  $C(R^{4x})_2-C(R^{5x})$ , en donde  $R^{4x}$  y  $R^{5x}$  son hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $X^4$ - $X^5$  es  $N=C$ .

25 En ciertas realizaciones,  $X^4$ - $X^5$  es  $C(R^{4x})=C$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^{4x}$  es hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo,  $-OR^{13a}$  y  $-O$ -bencilo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^{13a}$  es hidrógeno.

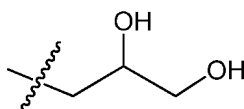
30 En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es hidrógeno.

35 En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo y  $-OR^{13a}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^{13a}$  es hidrógeno.

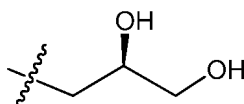
En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es alquilo  $C_2$ - $C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^{13a}$  es hidrógeno.

40 En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es n-propilo sustituido con 2 -OH.

En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es



45 En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es



50 En ciertas realizaciones, cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo  $C_1$ - $C_3$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son metilo.

55 En ciertas realizaciones,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está

60

En ciertas realizaciones, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo o ciclobutilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, el ciclopropilo y el ciclobutilo están sin sustituir.

5 En ciertas realizaciones, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es oxetanilo opcionalmente sustituido o tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es oxetanilo sin sustituir.

10 En ciertas realizaciones, R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -OH. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>16</sup> es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

En ciertas realizaciones, R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>16</sup> es metilo.

15 En ciertas realizaciones, R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un grupo -OH. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>16</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

En ciertas realizaciones, R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un grupo -O-bencilo.

20 Varias realizaciones de sustituyentes X, X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y, G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>2D</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>s</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup>, R<sup>z</sup>, m, n y p se han analizado anteriormente. Estas realizaciones de sustituyentes se pueden combinar para formar diversas realizaciones de la invención. Todas las realizaciones de los presentes compuestos, formadas combinando las realizaciones de sustituyentes analizadas anteriormente están dentro del alcance de la invención del solicitante y a continuación se proporcionan algunas realizaciones ilustrativas de los presentes compuestos.

25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son H o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son halógeno; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En algunas de dichas realizaciones, el halógeno es F. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.

30 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a), en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, son hidrógeno.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (b), en donde R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son H o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; y R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno.

40 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es -G<sup>1</sup>; G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente, en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>AR<sup>B</sup></sup> o -NR<sup>AR<sup>B</sup></sup>.

45 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es -G<sup>1</sup>; G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente, en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>AR<sup>B</sup></sup> o -NR<sup>AR<sup>B</sup></sup>; G<sup>2</sup> es fenilo, azetidino, piperidino, morfolino, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, imidazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente y R<sup>q</sup> es -CN, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>x</sup> y G<sup>2A</sup>.

50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c), X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0, 1 o 2 y G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente.

55 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c), X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1 y G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente.

60 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c), X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1; y G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente y R<sup>s</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>. En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo. En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclopropilo. En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclohexilo.

65 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c), X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>)

en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1; y  $G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente; y  $R^s$  es alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OR^j$ ,  $-C(O)OR^j$  o  $-SO_2R^j$ . En algunas de dichas realizaciones, el heteroarilo monocíclico de  $G^3$  es piridinilo.

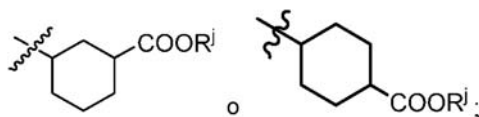
5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1; y  $G^3$  es ciclopropilo o ciclohexilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente; en donde un grupo  $R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y los grupos  $R^s$  opcionales son independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_3$ .

10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1; y  $G^3$  es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente en donde un grupo  $R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y los grupos  $R^s$  opcionales son independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_3$ .

15 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1; y  $G^3$  es ciclohexilo que está sustituido con un grupo  $R^s$  y  $R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

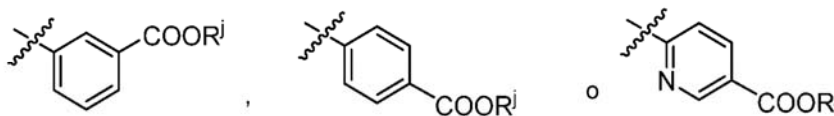
20 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1; y  $G^3$  es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R^s$  y  $R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1 y  $G^3$  es



30 en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (c),  $X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno; m es 0 o 1 y  $G^3$  es



40 en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

45 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (d),  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_3$  o fenilo opcionalmente sustituido y cada  $R^u$  es independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_3$ ,  $-C(O)OR^j$  u  $-OR^j$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^9$  es metilo o fenilo sin sustituir.

50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (e),  $R^{11}$  es halógeno o  $G^4$  en donde  $G^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^w$  seleccionados independientemente y  $R^{10}$  es  $C_1-C_6$  alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo; o  $R^{10}$  es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$  seleccionados independientemente.

55 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1 y  $R^{13}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo,  $-OR^{13a}$  y  $-O$ -bencilo.

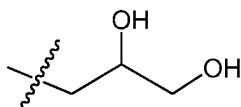
En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1;  $R^{12}$  es halógeno y  $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^{13a}$  y  $-O$ -bencilo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^{12}$  es F.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1;  $R^{12}$  es halógeno y  $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^{12}$  es F. En algunas

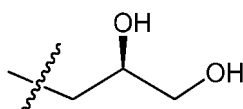
de dichas realizaciones, R<sup>13a</sup> es hidrógeno.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1; R<sup>12</sup> es F y R<sup>13</sup> es n-propilo sustituido con 2 -OH.

5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1; R<sup>12</sup> es F y R<sup>13</sup> es



10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde Y es la fórmula (f), p es 0 o 1; R<sup>12</sup> es F; R<sup>4x</sup> es hidrógeno y R<sup>13</sup> es



15 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

20 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
Y es -G<sup>1</sup> y  
G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente, en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>.

25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

30 R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es metilo;  
Y es -G<sup>1</sup>;  
G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

40 R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es metilo;  
Y es -G<sup>1</sup>;  
G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
45 G<sup>2</sup> es fenilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, imidazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente y  
R<sup>q</sup> es -CN, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>x</sup> y G<sup>2A</sup>.

50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a);

55 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es metilo;  
Y es -G<sup>1</sup>;  
G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y



G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> u -OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>q</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5 En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);

X<sup>1A</sup> es O;

10 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

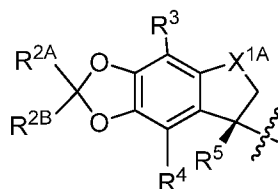
Y es -G<sup>1</sup>;

15 G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

20 R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a-i);



(a-i)

25

X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30 Y es -G<sup>1</sup>;

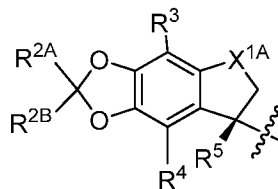
G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un -C(O)OR<sup>x</sup> y R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a-i);

40



(a-i)

X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

45 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es -G<sup>1</sup>;

G<sup>1</sup> es piridinilo que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>p</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>p</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

50 G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un -C(O)OR<sup>x</sup> y R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; Y es la fórmula (c);
- 10 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1; y G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente.

- 15 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; Y es la fórmula (c); X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;
- 20 m es 0 o 1; y G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente.

- 25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es metilo; Y es la fórmula (c);
- 30 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1; G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente y cada R<sup>s</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>.

- 35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es metilo;
- 40 Y es la fórmula (c); X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1; G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente y cada R<sup>s</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>.
- 45

- 50 En una realización, la invención se refiere a compuestos compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es metilo; Y es la fórmula (c); X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1; G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- 55

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 60 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F; R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; R<sup>5</sup> es metilo;
- 65 Y es la fórmula (c); X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1;

G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

10 R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

15 m es 0 o 1;

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

25 R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1;

30

G<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

35 X es la fórmula (a);

X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

40 Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1;

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);

50 X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (c);

55 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1;

G<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

60

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);

X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>;

65 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;  
 Y es la fórmula (c);  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;

5 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);  
 X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

15 R<sup>5</sup> es metilo;

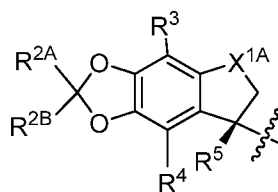
Y es la fórmula (c);  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;

20 G<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a-i)

25



(a-i);

X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (c);  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;

30

35 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.

45 En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es O.

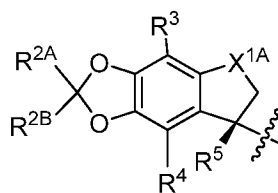
En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>.

50 En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno.

En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituyen como se describe. En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclohexilo que se sustituye como se describe.

55

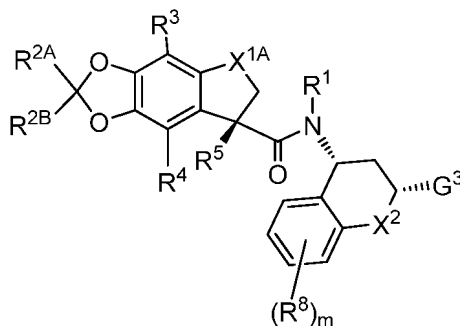
En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde X es la fórmula (a-i)



(a-i);

- 5 X<sup>1A</sup> es O;  
 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (c);  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;
- 10 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15 En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.  
 En algunas de dichas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.

- 20 En algunas de dichas realizaciones, el heteroarilo monocíclico de G<sup>3</sup> es piridinilo que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup>.  
 En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno.
- 25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i)



(I-a-i)

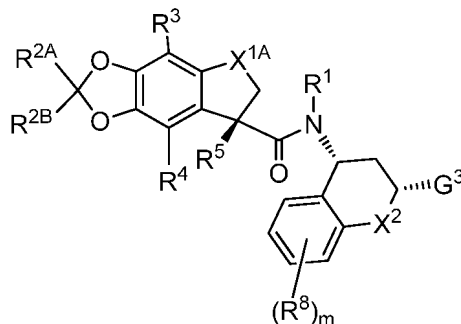
en donde

- 30 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;
- 35 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 40 En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>1A</sup> es CH<sub>2</sub>.  
 En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 45 En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales

está sustituido con un grupo R<sup>s</sup>. En algunas de dichas realizaciones, el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de G<sup>3</sup> es ciclohexilo que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup>.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i)

5



(I-a-i)

en donde

- 10 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 X<sup>1A</sup> es O;  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 15 m es 0 o 1;  
 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, el heteroarilo monocíclico de G<sup>3</sup> es piridinilo que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup>.

- 25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i) en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es metilo;  
 X<sup>1A</sup> es O;  
 30 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 m es 0 o 1;  
 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno.

40

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i) en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es metilo;  
 45 X<sup>1A</sup> es O;  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno; m es 0 o 1;  
 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>j</sup> en donde R<sup>j</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

50

En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es O. En algunas de dichas realizaciones, X<sup>2</sup> es N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es

hidrógeno.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i) en donde

$R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;

5  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

$R^5$  es metilo;

$X^{1A}$  es O;

$X^2$  es O;

m es 0 o 1;

10  $R^8$  es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$ ;

$G^3$  es ciclohexilo que está sustituido con un grupo  $R^s$  y

$R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

15

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i) en donde

$R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;

$R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

$R^5$  es metilo;

20  $X^{1A}$  es O;

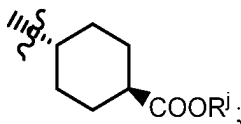
$X^2$  es O;

m es 0 o 1;

$R^8$  es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y

$G^3$  es

25



en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

30 En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-i) en donde

$R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;

$R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

35  $R^5$  es metilo;

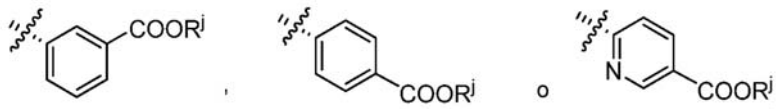
$X^{1A}$  es O;

$X^2$  es O;

m es 0 o 1;

$R^8$  es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y

40  $G^3$  es



en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

45

En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^j$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

$R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;

50  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno  $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

Y es la fórmula (d);

n es 1, 2 o 3;

cada  $R^u$  es independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_3$ ,  $-C(O)OR^j$  u  $-OR^j$  y

$R^9$  es alquilo  $C_1-C_3$  o fenilo opcionalmente sustituido.

55

En algunas de dichas realizaciones,  $R^5$  es metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

5 X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (d);

n es 1, 2 o 3;

cada R<sup>u</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>i</sup> u -OR<sup>i</sup> y

10 R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o fenilo sin sustituir.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a);

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

15 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (d);

n es 1, 2 o 3;

20 un R<sup>u</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el 1 o 2 grupos R<sup>u</sup> opcionales son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

R<sup>9</sup> es fenilo sin sustituir.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

25 R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Y es la fórmula (e);

30 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente y

R<sup>11</sup> es halógeno o G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a)

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

X<sup>1A</sup> es O;

40 R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (e);

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente y

45 R<sup>11</sup> es halógeno o G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

X es la fórmula (a)

50 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

X<sup>1A</sup> es O;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (e);

55 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o

R<sup>10</sup> es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>v</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el 1 o 2 grupos R<sup>v</sup> opcionales son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

60 R<sup>11</sup> es G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

65 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



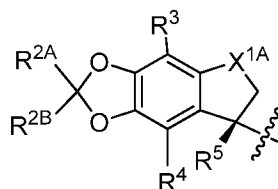
Y es la fórmula (f) y  
 $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo -OH.

- 5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
 $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
Y es la fórmula (f) y  
10  $R^{13}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo,  $-OR^{13a}$  y -O-bencilo.
- 15 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
 $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
Y es la fórmula (f);  
20  $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^{13a}$  y -O-bencilo y  
 $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo -OH.
- 25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
X es la fórmula (a);  
 $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
Y es la fórmula (f);  
30  $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$  y  
 $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo -OH.
- 35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
X es la fórmula (a);  
 $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
Y es la fórmula (f);  
40 p es 0 o 1;  
 $R^{12}$  es halógeno;  
 $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$ ;  
cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo  $C_1-C_3$  y  
 $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo -OH.
- 45 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
X es la fórmula (a);  
 $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
Y es la fórmula (f);  
50 p es 0 o 1;  
 $R^{12}$  es halógeno;  
 $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$ ;  
 $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y  
 $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo -OH.
- 55 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
X es la fórmula (a);  
 $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
60 Y es la fórmula (f);  
 $X^4-X^5$  es  $C(R^{4x})=C$ ; en donde  $R^{4x}$  es hidrógeno;  
p es 0 o 1;  
 $R^{12}$  es halógeno;  
 $R^{13}$  es alquilo  $C_2-C_6$  sustituido con 1, 2 o 3  $-OR^{13a}$ ;  
65  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo sin sustituir, ciclobutilo sin sustituir u oxetanilo sin sustituir y

R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -OH.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es H;

5 X es la fórmula (a-i)



(a-i)

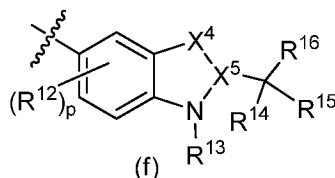
en donde

10

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15

X<sup>1A</sup> es O;  
Y es la fórmula (f);



(f)

en donde

20

X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup> es N=C, C(R<sup>4x</sup>)=C o C(R<sup>4x</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>5x</sup>); en donde R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> son hidrógeno;

p es 0 o 1;

R<sup>12</sup> es halógeno;

25

cada uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 -OR<sup>13a</sup>;

30

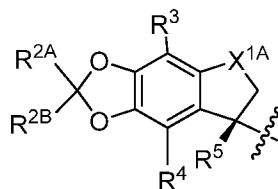
R<sup>13a</sup> es hidrógeno y

R<sup>16</sup> es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es H;

X es la fórmula (a-i)

35



(a-i)

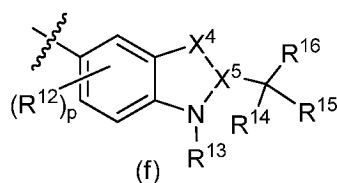
en donde

40

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

45

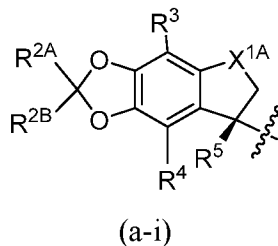
X<sup>1A</sup> es O;  
Y es la fórmula (f);



en donde

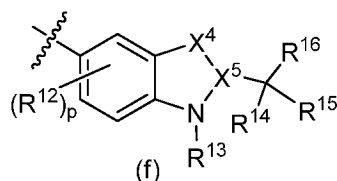
- 5  $X^4$ - $X^5$  es N=C, C( $R^{4x}$ )=C o C( $R^{4x}$ )<sub>2</sub>-C( $R^{5x}$ ); en donde  $R^{4x}$  y  $R^{5x}$  son hidrógeno; p es 0 o 1;  
 $R^{12}$  es halógeno;  
 cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno,  
 10 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 $R^{13}$  es n-propilo sustituido con 2 grupos -OH y  
 $R^{16}$  es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

- En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  
 15  $R^1$  es H;  
 X es la fórmula (a-i)



20 en donde

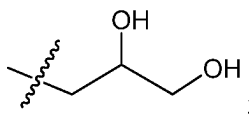
- $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 25  $X^{1A}$  es O;  
 Y es la fórmula (f);



30 en donde

- $X^4$ - $X^5$  es N=C, C( $R^{4x}$ )=C o C( $R^{4x}$ )<sub>2</sub>-C( $R^{5x}$ ); en donde  $R^{4x}$  y  $R^{5x}$  son hidrógeno;  
 p es 0 o 1;  
 $R^{12}$  es halógeno;  
 35 cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 $R^{13}$  es

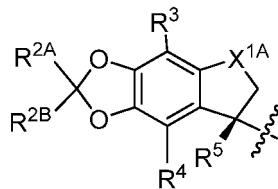
40



y  
 $R^{16}$  es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es H;  
X es la fórmula (a-i)

5

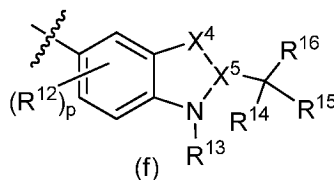


(a-i)

en donde

- 10 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X<sup>1A</sup> es O;  
Y es la fórmula (f);

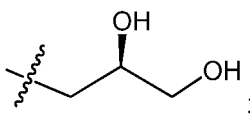
15



(f)

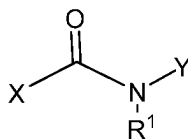
en donde

- 20 X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup> es N=C, C(R<sup>4x</sup>)=C o C(R<sup>4x</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>5x</sup>); en donde R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> son hidrógeno;  
p es 0 o 1;  
R<sup>12</sup> es halógeno;  
cada uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  
25 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>13</sup> es



- 30 y  
R<sup>16</sup> es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

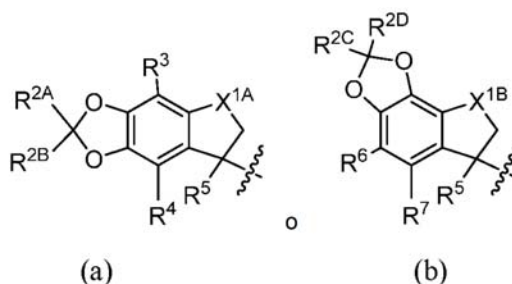


(I)

35

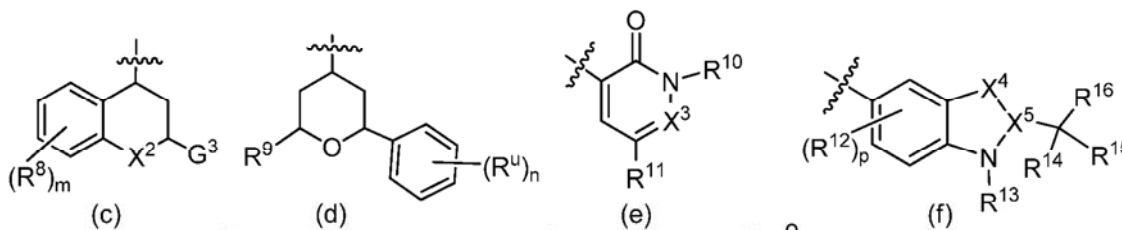
en donde

- 40 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X es la fórmula (a) o la fórmula (b)



en donde

- 5 cada uno de R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> es independientemente hidrógeno o halógeno;  
 cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halógeno;  
 R<sup>5</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 10 X<sup>1B</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 Y es -G<sup>1</sup> o Y es la fórmula (c), (d), (e) o (f)



15 en donde

- G<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente; en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)-G<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>; en donde R<sup>A</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 20 R<sup>B</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 -OH;  
 G<sup>A</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 25 consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y  
 G<sup>2</sup> es fenilo, heterociclo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente;  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 X<sup>3</sup> es N o CH;  
 30 X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup> es N=C, C(R<sup>4x</sup>)=C o C(R<sup>4x</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>5x</sup>), en donde R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup>, cada vez que aparece, es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 los grupos R<sup>8</sup> son sustituyentes opcionales en el anillo benzo y cada uno, es independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; m es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 35 G<sup>3</sup> es fenilo, cicloalquilo, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 40 consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; n es 0, 1, 2 o 3;  
 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo; o R<sup>10</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo monocíclico, en el que el fenilo, cada uno de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente;  
 45 R<sup>11</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros, heteroarilo monocíclico o fenilo; cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>12</sup> son sustituyentes opcionales del anillo benzo y cada uno es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

p es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, -OR<sup>13a</sup>, -O-bencilo, -N(R<sup>13a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup> y -N(R<sup>13a</sup>)C(O)R<sup>13b</sup>, en donde R<sup>13a</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>13b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>16</sup> es -OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>) y -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>q</sup> es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>2A</sup>;

R<sup>x</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2A</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-G<sup>2A</sup>;

R<sup>y</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2A</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-G<sup>2A</sup>;

G<sup>2A</sup> es fenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>; cada uno de R<sup>s</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup> y R<sup>z</sup>, cada vez que aparece es, independientemente, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>) y -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>i</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

R<sup>k</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los compuestos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:

3-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il]benzoato de *tert*-butilo;

ácido 3-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il]benzoico;

3-(6-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoato de *tert*-butilo;

ácido 3-(6-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoico;

3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoato de *tert*-butilo;

ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoico;

(3R)-1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il]pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

ácido (3R)-1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il]pirrolidin-3-carboxílico;

ácido (3R)-1-[6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]pirrolidin-3-carboxílico;

3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;

ácido 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;

3-[(2R,4R)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;

ácido 3-[(2R,4R)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;

- 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;  
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 5 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;  
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 10 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo [2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;  
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 15 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 20 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
*N*-(2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 25 *N*-2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-(2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 (7*R*)-*N*-{2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 3-[3-ciclopropil-5-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de metilo;
- 35 ácido 3-[3-ciclopropil-5-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico;
- 40 ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico;
- 45 4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo y 4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo;  
 ácido 4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;
- 50 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 2'-metil-5'-[(6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- 55 ácido 2'-metil-5'-[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;  
 ácido 2'-metil-5'-[(6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- 60 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*e*][1,3]benzodioxol-6-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 3-[3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de metilo;
- 65 (7*S*)-*N*-(2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 60 ácido 4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico;
- 65 ácido 4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;  
 ácido 4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;
- 65 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

- ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoico;
- ácido 4-[(2*S*,4*S*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoico;
- 5 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5R)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]aminol-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5S)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]aminol-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 10 ácido 3-[6-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il]benzoico;
- 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- ácido 4-[5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzoico;
- 15 *N*[(1,1'-bifenil)-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 2,2-difluoro-7-metil-*N*-(6-fenilpiridin-2-il)-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5R)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]aminol-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5S)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]aminol-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 20 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5R)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5S)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 25 ácido 5'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- ácido 1-[4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]fenil]azetidín-3-carboxílico;
- ácido 1-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico;
- 30 *N*-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 4-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]benzoato de metilo;
- 35 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-*N*-(2*R*)-2,3-dihidropropil]piridin-2-carboxamida;
- 3'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo;
- 2,2-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 40 ácido 4-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]benzoico;
- ácido 3'-(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo;
- 45 ácido 1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il]piperidin-4-carboxílico;
- (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 3-(6-[[7*R*]-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il]benzoico;
- 50 *N*-[6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- N*-[6-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 2,2-difluoro-7-metil-*N*-[5-metil-6-[3-(metilcarbamoil)fenil]piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 (7*R*)-*N*-(6-cloro-5-metilpiridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7*R*)-*N*-[6-(3-cianofenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 4-(6-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]benzoato de metilo;
- 60 (7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 4-(6-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]benzoico;
- 5-(6-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)tiófen-3-carboxilato de etilo;
- 65 ácido 4-(6-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-



- il)benzoico;  
 ácido 3-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-5-metilpiridin-2-il)benzoico;  
 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 5 ácido 5-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)tiofen-3-carboxílico;  
 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 10 ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;  
 ácido (3*S*)-1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico;  
 15 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-*N*-(6-[[*(2R)*-2,3-dihidroxi-propil]amino}piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-*N*-(6-[[*(2S)*-2,3-dihidroxi-propil]amino}piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 20 ácido 1-(5-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico;  
 ácido 3-(3-cloro-6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)benzoico;  
 25 ácido 1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-carboxílico;  
 ácido 4-[5-bromo-3-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]benzoico;  
 (*7R*)-*N*-{5-bromo-1-[[*(2R)*-2,3-dihidroxi-propil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 30 ácido 4-[3-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2*H*)-il]benzoico;  
 (*7R*)-*N*-{1-[[*(2R)*-2,3-dihidroxi-propil]-2-oxo-5-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 35 (*7R*)-*N*-[6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 1-(5-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}pirazin-2-il)prolina;  
 ácido 3-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-4-metilpiridin-2-il)benzoico;  
 40 (*7R*)-*N*-(2-[[*(2S)*-2-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxi-etil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-{3-oxo-6-fenil-2-[[*(2S*,3*R*)-2,3,4-trihidroxi-butil]-2,3-dihidropiridazin-4-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-*N*-(2-[[*(2R)*-2-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxi-etil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 45 2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 2,2-difluoro-7-metil-*N*-{6-[5-(2-metilpropil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 50 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-*N*-{6-[3-(clorometil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[[*(3R)*-3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 55 (*3R*,4*S*)-1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (*7R*)-*N*-[6-(3-bencilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 60 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-carboxílico;  
 ácido 1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-4-metilpirrolidin-3-carboxílico;  
 65 ácido 2-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-

- il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-carboxílico;  
 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[6-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 4-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-3-  
 5 metilbenzoico;  
 (7R)-N-[5-(3R,4R)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-  
 7-carboxamida y (7R)-N-[5-(3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-2-  
 10 metilbenzoico;  
 ácido 4-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-3-  
 fluorobenzoico;  
 (7R)-N-[6-[3-(ciclopropilsulfamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 15 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-2-  
 fluorobenzoico;  
 (7R)-N-[6-[3-(1,2-dihidroietil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 20 ácido 5-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-  
 il)tiofen-3-carboxílico;  
 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-  
 fluorobenzoico;  
 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-  
 25 metilbenzoico;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-(2-terc-butil-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-terc-butil-6-fluoro-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-  
 furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 30 (7R)-N-{2-terc-butil-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 35 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il}-2,2-difluoro-7-  
 metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 40 (7S)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-  
 carbonil]amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 (7R)-N[(2R)-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-  
 45 difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2S)-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-  
 difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-(6-[4-[(metanosulfonil)carbamoil]fenil]-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 50 (7R)-2,2-difluoro-N-[6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo;  
 ácido 5-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 55 metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxílico;  
 ácido 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;  
 ácido 5-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxílico;  
 60 *trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
*trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 65 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-

- (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido 6-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;  
 5 *trans*-4-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
*trans*-4-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 10 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
*trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 15 *cis*-4-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
*cis*-4-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
*trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 20 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *cis*-4-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *cis*-4-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 25 ácido *trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 1-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo;  
 30 1-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo;  
 ácido 1-[(2R,4R)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico;  
 35 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[5R)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 40 (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-[4-(hidroximetil)oxan-4-il]-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 45 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-y1]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 50 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[5-(1,2-dihidroxi)etil]pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N[(2R,4R)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 55 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[1-[(2S)-3-ciano-2-hidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 60 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-acetilpiridin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(2-hidroxipropano-2-il)piridin-2-y1]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2R,4R)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 65 {4-[(2S,4S)-4-[[7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-

- (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il]acetato de *terc*-butilo;  
 ácido {4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il]acético;  
 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-  
 5 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 {4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il]acetato de *terc*-butilo;  
 ácido {4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il]acético;  
 (7R)-N-[(2S,4S)-2-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-  
 10 2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-  
 2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-  
 15 2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{5-[(1R)-1,2-dihidroxietyl]pirazin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-  
 metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{5-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]pirazin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-  
 metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-  
 20 2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
*trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de propan-2-ilo;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 25 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(4R)-2-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-  
 4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-  
 6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 30 {*trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-  
 carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo;  
 {*trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-  
 carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2S,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-  
 6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 35 ácido 1-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 (trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-(1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-  
 furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-2-{1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-  
 dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-2-{1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il}-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-  
 40 f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7S)-N-1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-dihidroxiopropil]-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-  
 7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-5-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-fluoro-1,1,4,4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-*b*]indol-8-il)-2,2-difluoro-  
 7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-7-fluoro-1,1,4,4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-*b*]indol-  
 8-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 50 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietyl)-N-propilpiridin-3-carboxamida;  
 N-bencil-6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-  
 55 benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietyl)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-metilpiridin-3-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(4-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-  
 4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-  
 60 benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-  
 dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-3-carboxamida;  
 65 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-

dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(1,1-dioxo-1lambda-6-tian-4-il)piridin-3-carboxamida;  
 (7R)-N-((2R,4R)-2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 5 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-7-metoksi-2-[5-(1,4-oxazepan-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-7-metoksi-2-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 10 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]piridin-3-carboxamida;  
 (7R)-N-((2R,4R)-2-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)fenil]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 15 4-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo;  
 4-[(2S,4S)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo;  
 20 (7R)-N-[(2S,4S)-2-(1-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 N-(2-amino-2-oxoetil)-6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
 N-(4-amino-4-oxobutil)-6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
 25 N-(4-amino-4-oxobutan-2-il)-6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-[2-(metanosulfonil)etil]piridin-3-carboxamida;  
 30 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-7-metoksi-2-[5-(4-sulfamoilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 35 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilpiridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 40 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-2-[5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-2-[5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 45 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-2-[5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)azetidina-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-2-[5-[3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 50 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-propil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(1-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2,3-dihidroxi-propil)piridin-3-carboxamida;  
 55 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-[(trans-3-hidroxiciclobutil)metil]piridin-3-carboxamida;  
 60 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)piridin-3-carboxamida;  
 (7R)-N-((2R,4R)-2-(1-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-((2R,4R)-2-[5-((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 65 (7R)-N-((2R,4R)-2-[5-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;



benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2S,4S)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-(1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropil]-2-[(1-(benciloxi)metil]ciclopropil)-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 1-(aminometil)-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-1-(hidroximetil)ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido 1-(aminometil)-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-6-bromo-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-4-yodo-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico y ácido 4-[(2S,4S)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico.

El compuesto de la invención se denomina usando el algoritmo de denominación Name 2015 de Advanced Chemical Development o el algoritmo de denominación Struct=Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones tal como se definen en las recomendaciones de IUPAC 1974 en la sección E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro a partir del auxiliar tal como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England o (2) separación directa de la mezcla de los enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral o (3) métodos de recristalización fraccional.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo se pueden unir de tal modo que están en el mismo lado del anillo (*cis*) uno con respecto al otro o en lados opuestos del anillo uno con respecto al otro (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans* y puede estar presente en forma de un único isómero o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros individuales *cis* o *trans* de los compuestos de la invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el comercio usando transformaciones orgánicas selectivas o se pueden preparar en forma isomérica individual mediante purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos habituales en la técnica y pueden incluir separación de isómeros mediante recristalización o cromatografía.

Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos y que esto también constituyen un aspecto de la invención.

La presente divulgación incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y (I-a-i) en donde uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tales como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono, tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, tal como <sup>36</sup>Cl, flúor, tal como <sup>18</sup>F, yodo, tales como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, tal como <sup>32</sup>P y azufre, tal como <sup>35</sup>S. Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y (I-a-i), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir <sup>3</sup>H y carbono-14, es decir <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este propósito a la

vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y (I-a-i) se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Por lo tanto, los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. Debe apreciarse que la invención incluye cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica y sus mezclas y, no debe limitarse únicamente a una forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas.

Los compuestos de fórmula (I) y (I-a-i) se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación razonable beneficio/riesgo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se han descrito en S. M. Berge *et al.* J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

Los compuestos de fórmula (I) y (I-a-i) pueden contener tanto una funcionalidad básica como ácida o ambas y se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, usando un ácido o una base adecuados. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como, pero sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición de bases se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero sin limitación, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y amoníaco cuaternario no tóxico y cationes de amina incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otros ejemplos de aminas orgánicas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles. Dichos derivados se convierten, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los profármacos de los compuestos de la invención son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido.

La invención contempla compuestos de fórmula (I) y (I-a-i) formados por medios sintéticos o formados por biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para



los propósitos de la invención.

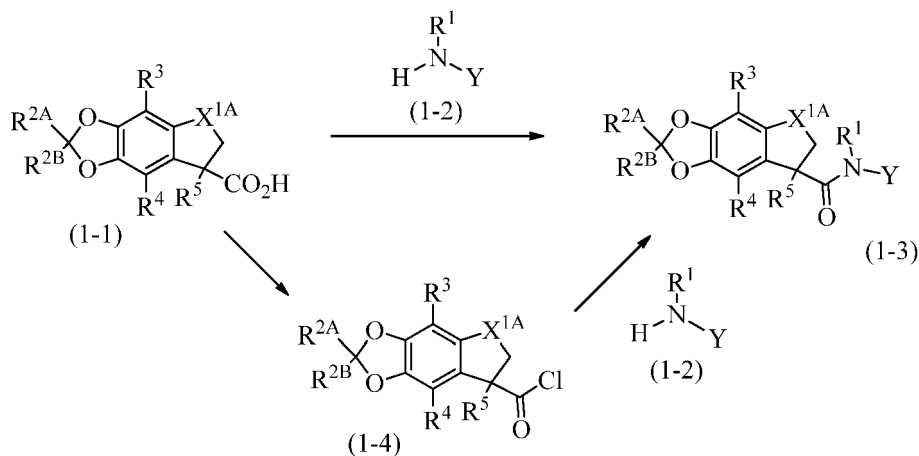
### Síntesis general

- 5 Los compuestos de la invención se pueden entender mejor en relación con los esquemas sintéticos siguientes y los métodos que ilustran un medio por el cual se pueden preparar los compuestos.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por una diversidad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran en, pero sin limitación, los esquemas 1-15. En los esquemas 1-15, las variables R<sup>1</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>2D</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, Y, m, n y p son como se describen en el sumario.

Las abreviaturas usadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos específicos tienen los significados siguientes: APCI para ionización química a presión atmosférica; BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> para dietileterato de trifluoro de boro; n-BuLi para n-butil-litio; DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio; DIEA para diisopropiletilamina, DMA para *N,N*-dimetilacetamida, DMF para *N,N*-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, dppb para 1,4-bis(difenilfosfino)butano, EDAC o EDCI o EDC para clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida, Et para etilo; EtOAc para acetato de etilo, HATU para hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridin-1-ilmetil]-*N*-metilmetanaminio o hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, HPLC para cromatografía líquida de alta resolución, HOAc para ácido acético; LC/MS para cromatografía líquida/espectrometría de masas, MS para espectrometría de masas, RMN para resonancia magnética nuclear, Me para metilo; MeOH para metanol, NaOAc para acetato sódico, NBS para *N*-bromosuccinimida, NIS para *N*-yodosuccinimida, kpa (psi) para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), PdCl<sub>2</sub>(dppf) para [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), Pd(OAc)<sub>2</sub> para acetato de paladio (II), Ra-Ni para níquel Raney®, TFA para ácido trifluoroacético, THF para tetrahidrofurano y TLC para cromatografía de capa fina.

Esquema 1



30 Tal como se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula (1-3) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (1-1). Los ácidos carboxílicos de fórmula (1-1) se pueden acoplar con las aminas de fórmula (1-2) en condiciones de formación de enlaces amida para dar compuestos de fórmula (1-3). Los ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, pero sin limitación, añadir un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitación, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI) o la correspondiente sal clorhidrato, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridin-1-ilmetil]-*N*-metilmetanaminio o hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (HBTU) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P®). Los reactivos de acoplamiento se pueden añadir en forma de un sólido, una solución o en forma de un reactivo unido a un soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, se pueden facilitar reactivos de acoplamiento auxiliares a la reacción de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento auxiliares que a menudo se usan en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, (dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Opcionalmente, la reacción se puede realizar en presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. La reacción de acoplamiento se puede realizar en disolventes tales como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano y acetato de etilo. Las reacciones se pueden realizar a temperatura ambiente o con

calor. El calentamiento se puede realizar tanto de manera convencional como con radiación con microondas.

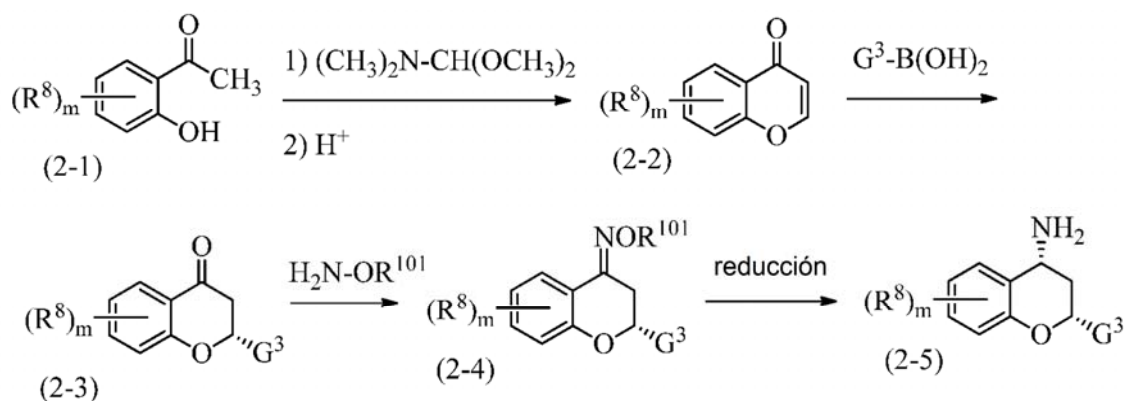
Como alternativa, los ácidos carboxílicos de fórmula (1-1) se pueden convertir en los cloruros de ácidos correspondientes de fórmula (1-4) por reacción con cloruro de tionilo,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ , cloruro cianúrico y cloruro de oxalilo.

5 Las reacciones con cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo se pueden catalizar con *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano. Los cloruros de ácidos resultantes de fórmula (1-4) se pueden hacer reaccionar después con aminas de fórmula (1-2), opcionalmente en presencia de una base tal como una base de amina terciaria tal como, pero sin limitación, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o una base aromática tal como piridina, a temperatura ambiente o con calentamiento en un disolvente tal como diclorometano para dar amidas de fórmula (1-3).

Los compuestos de fórmula (1-3) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2

15



20

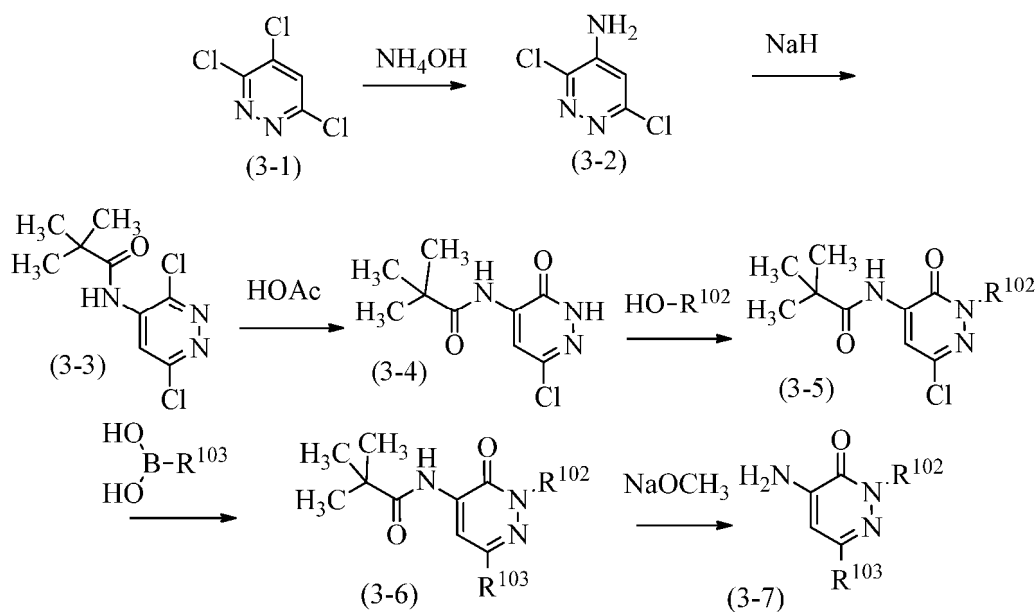
Tal como se muestra en el esquema 2, los compuestos de fórmula (2-5) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (2-1). Las metil cetonas de fórmula general (2-1) se pueden tratar con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal a temperatura elevada (de aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ ) o con irradiación con microondas para obtener enaminas intermedias. Las enaminas intermedias se pueden tratar con un ácido, tal como ácido clorhídrico, en reflujo de diclorometano para dar cromenonas de fórmula (2-2). El tratamiento de cromenonas de fórmula (2-2) con un ácido borónico (o sus ésteres) de fórmula  $\text{G}^3\text{-B}(\text{OH})_2$  en un disolvente calentado tal como dicloroetano en presencia de (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol, hexafluorofosfato de amonio (V) y un catalizador tal como bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio proporciona las cromanonas quirales de fórmula (2-3).

25

Las cromanonas de fórmula (2-3) se pueden hacer reaccionar con hidroxilaminas o alcoxilaminas;  $\text{H}_2\text{N-OR}^{101}$  en donde,  $\text{R}^{101}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o bencilo; en piridina caliente para dar oximas de fórmula (2-4). La hidrogenólisis estereoselectiva de las oximas de fórmula (2-4) se puede conseguir en presencia de un catalizador tal como platino sobre carbono u óxido de platino (IV)/ácido acético. La reducción proporciona selectivamente un único enantiómero de fórmula (2-5). Las aminas de fórmula (2-5) son representativas de las aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y el esquema 12.

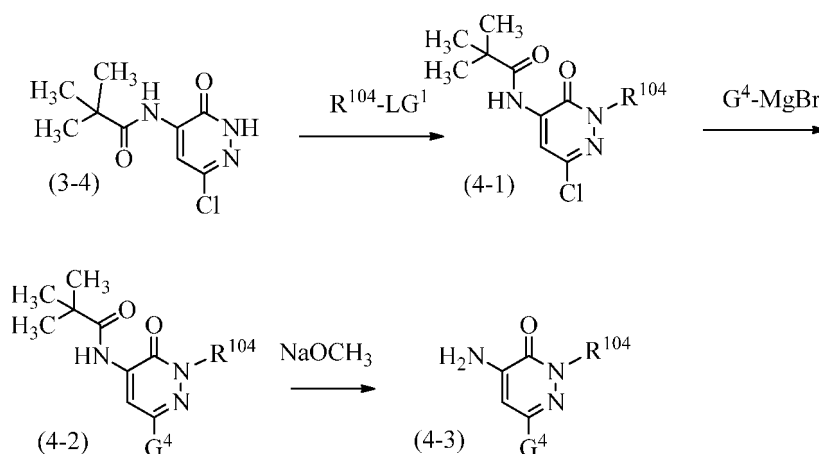
30

Esquema 3



5 Tal como se muestra en el esquema 3, los compuestos de fórmula (3-7) se pueden preparar a partir de 3,4,6-tricloropiridazina. Por lo tanto, la 3,4,6-tricloropiridazina (3-1) se puede hacer reaccionar con hidróxido de amonio en un reactor a presión caliente para dar 3,6-dicloropiridazin-4-amina, (3-2). La 3,6-dicloropiridazin-4-amina, (3-2), se puede hacer reaccionar con una base, tal como hidruro sódico, en presencia de cloruro de pivaloilo para dar el compuesto (3-3). El tratamiento del compuesto (3-3) con ácido acético caliente proporciona el compuesto (3-4). El compuesto (3-4) se puede hacer reaccionar con alcohol,  $\text{HO-R}^{102}$ , en condiciones de reacción de Mitsunobu para obtener compuestos de fórmula (3-5).  $\text{R}^{102}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o  $\text{R}^{102}$  es cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^v$  que no interfieren con una reacción de Mitsunobu. Los compuestos de fórmula (3-5) se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico (o el boronato correspondiente),  $\text{R}^{103}\text{-B(OH)}_2$ , en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado para dar compuestos de fórmula (3-6).  $\text{R}^{103}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o  $\text{G}^4$ . Los compuestos de fórmula (3-6) se pueden hacer reaccionar con metóxido sódico en metanol caliente para dar compuestos de fórmula (3-7). Los compuestos de fórmula (3-7) son representativos de aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y el esquema 12.

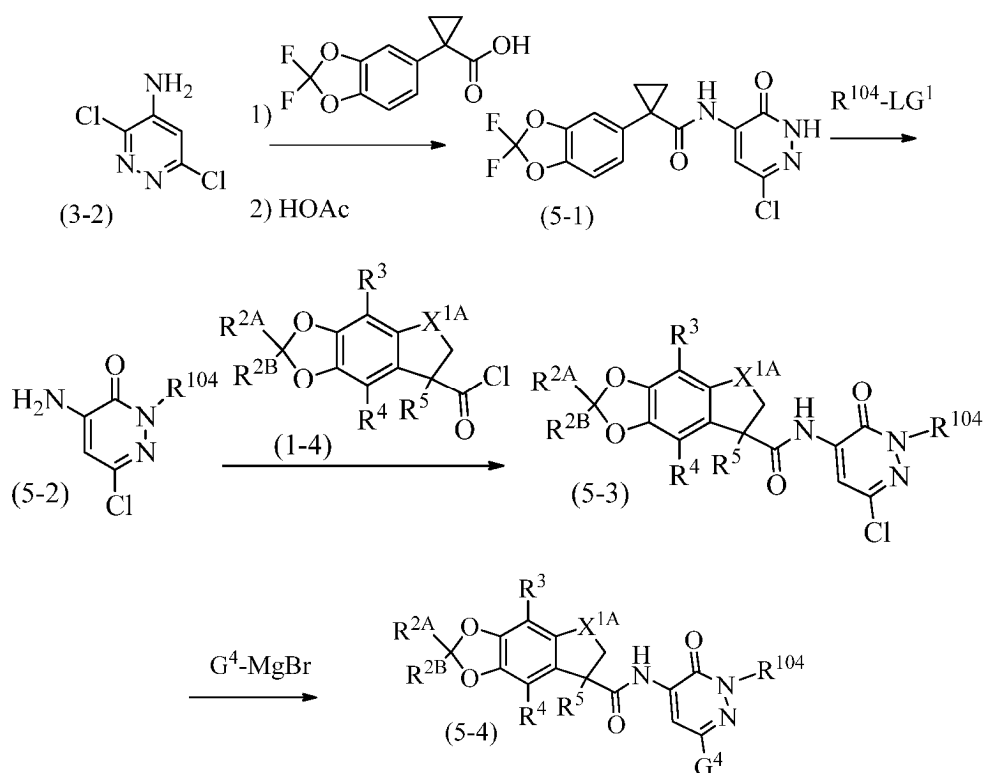
Esquema 4



Tal como se muestra en el esquema 4, los compuestos de fórmula (4-3) se pueden preparar a partir del compuesto (3-4). El compuesto (3-4) se puede hacer reaccionar con  $\text{R}^{104}\text{-LG}^1$  en condiciones de acoplamiento cruzado para dar compuestos de fórmula (4-1).  $\text{R}^{104}$  es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^v$ , en donde los grupos  $\text{R}^v$  se seleccionan para no interferir con la reacción de acoplamiento cruzado.  $\text{LG}^1$  es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o un sulfonato. La reacción de acoplamiento cruzado entre el compuesto (3-4) y  $\text{R}^{104}\text{-LG}^1$  se puede realizar en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida caliente en presencia de un catalizador tal como bis(quinolin-8-iloxi)cobre y una base

tal como carbonato potásico. Los compuestos de fórmula (4-1) se pueden hacer reaccionar con un Grignard,  $G^4$ -MgBr, en presencia de tris(((Z)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro y *N*-metil-2-pirrolidinona en un disolvente tal como tetrahidrofurano frío para dar compuestos de fórmula (4-2).  $G^4$  es como se describe en el sumario y los grupos  $R^w$  se seleccionan para no interferir con la reacción de acoplamiento cruzado. Los compuestos de fórmula (4-2) se pueden hacer reaccionar con metóxido sódico en metanol caliente para dar compuestos de fórmula (4-3). Los compuestos de fórmula (4-3) son representativos de aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y el esquema 12.

Esquema 5



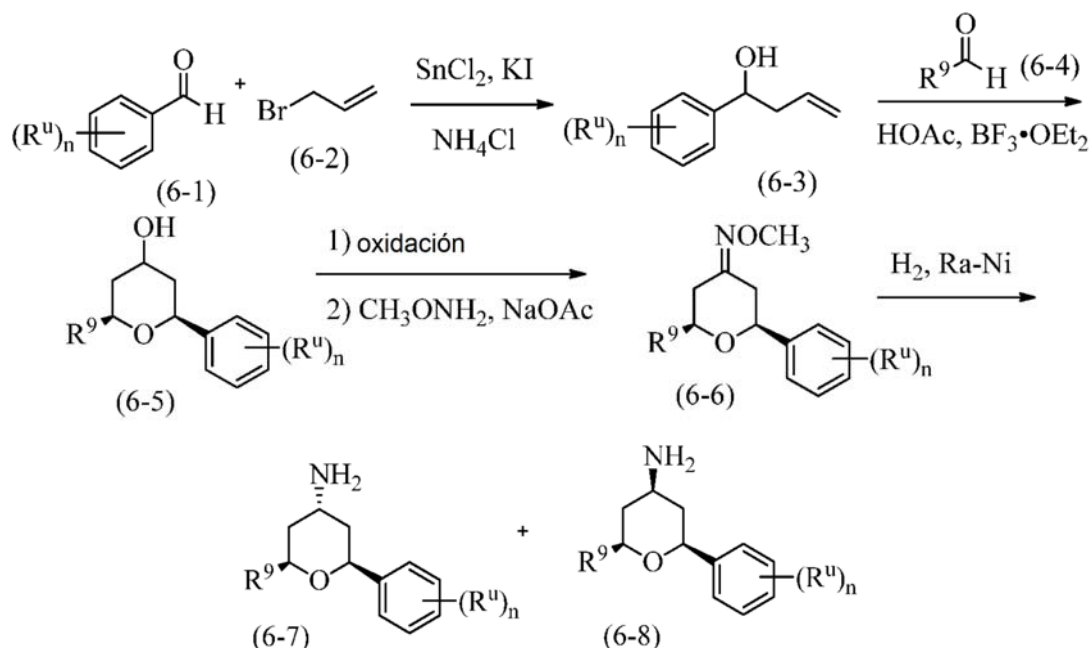
10

15

20

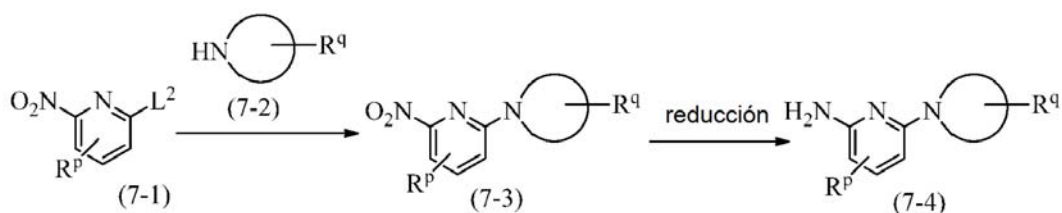
Tal como se muestra en el esquema 5, los compuestos de fórmula (5-4) se pueden preparar a partir del compuesto (3-2). El compuesto (3-2) se puede acoplar con ácido 1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico en condiciones de reacción de formación de enlace amida descritas en el esquema 1. Posteriormente, el intermedio se puede tratar con ácido acético caliente para dar el compuesto de fórmula (5-1). Usando las condiciones descritas en el esquema 4 para la conversión del compuesto (3-4) en los compuestos de fórmula (4-1), el compuesto (5-1) se puede convertir en los compuestos de fórmula (5-2). Los compuestos de fórmula (5-2) se pueden hacer reaccionar con cloruros de ácido carboxílico de fórmula (1-4) en las condiciones de reacción descritas en el esquema 1 para dar compuestos de fórmula (5-3). Los compuestos de fórmula (5-3) se pueden transformar en compuestos de fórmula (5-4) por reacción con  $G^4$ -MgBr en las condiciones descritas en el esquema 4 para la conversión de compuestos de fórmula (4-1) en compuestos de fórmula (4-2). Los compuestos de fórmula (5-4) son representativos de los compuestos de fórmula (1).

Esquema 6



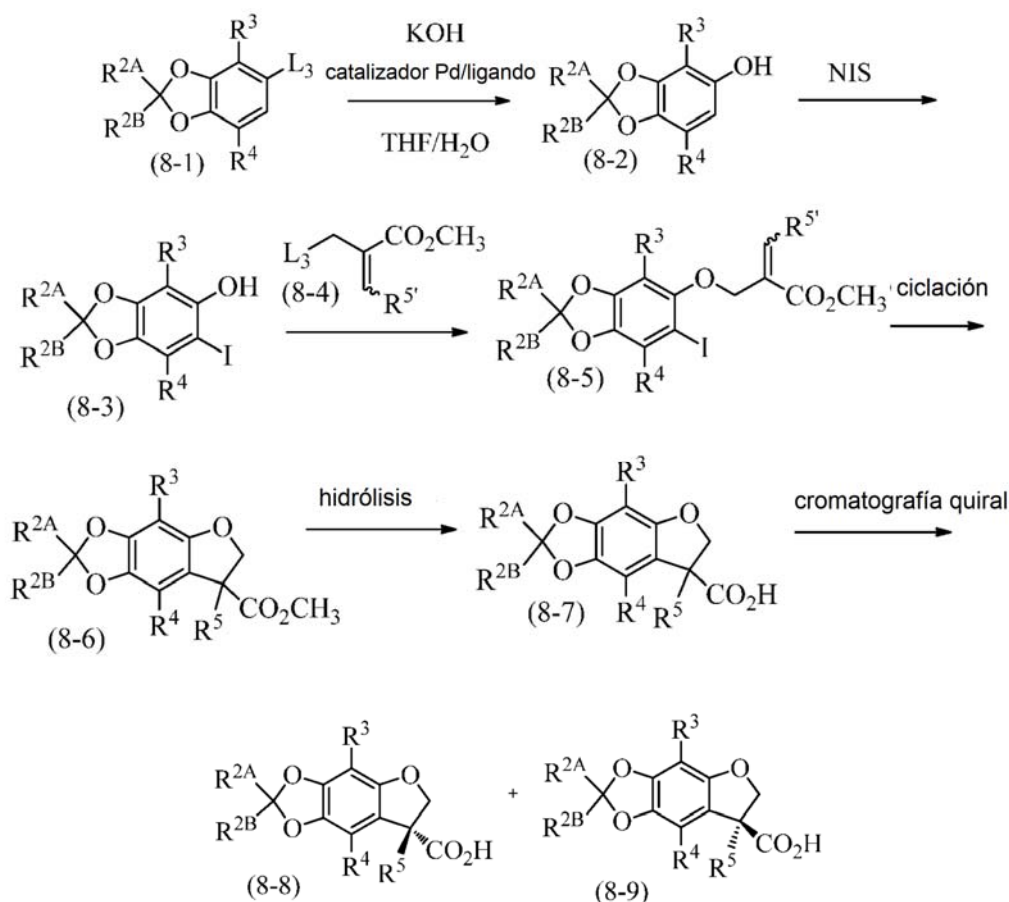
Tal como se muestra en el esquema 6, los compuestos de fórmula (6-7) y fórmula (6-8) se pueden preparar a partir de aldehídos de fórmula (6-1) y 3-bromoprop-1-eno de fórmula (6-2). Los aldehídos de fórmula (6-1) y 3-bromoprop-1-eno de fórmula (6-2) se pueden hacer reaccionar en presencia de cloruro estannoso, yoduro de potasio y cloruro de amonio saturado en agua a temperatura ambiente durante de 1 a 8 horas para dar compuestos de fórmula (6-3). Los compuestos de fórmula (6-3) se pueden hacer reaccionar con aldehídos de fórmula (6-4) en presencia de ácido acético y dietileterato de trifluoro de boro en un disolvente tal como benceno a o cerca de 0 °C durante de 1 a 8 horas para dar compuestos de fórmula (6-5). Los compuestos de fórmula (6-5) se pueden oxidar con un oxidante tal como clorocromato de piridinio. La cetona intermedia se puede hacer reaccionar con clorhidrato de O-metilhidroxilamina en presencia de acetato sódico en metanol caliente (40-64 °C) para dar compuestos de fórmula (6-6). Los compuestos de fórmula (6-6) se pueden reducir con hidrógeno (103,42-310,26 kPa (15-45 psi)) en presencia de níquel Raney® en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente de 4 a 24 horas para dar compuestos diastereoméricos de fórmula (6-7) y fórmula (6-8) que se pueden separar cromatográficamente. Los compuestos de fórmula (6-7) y fórmula (6-8) son representativos de las aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y esquema 12.

Esquema 7



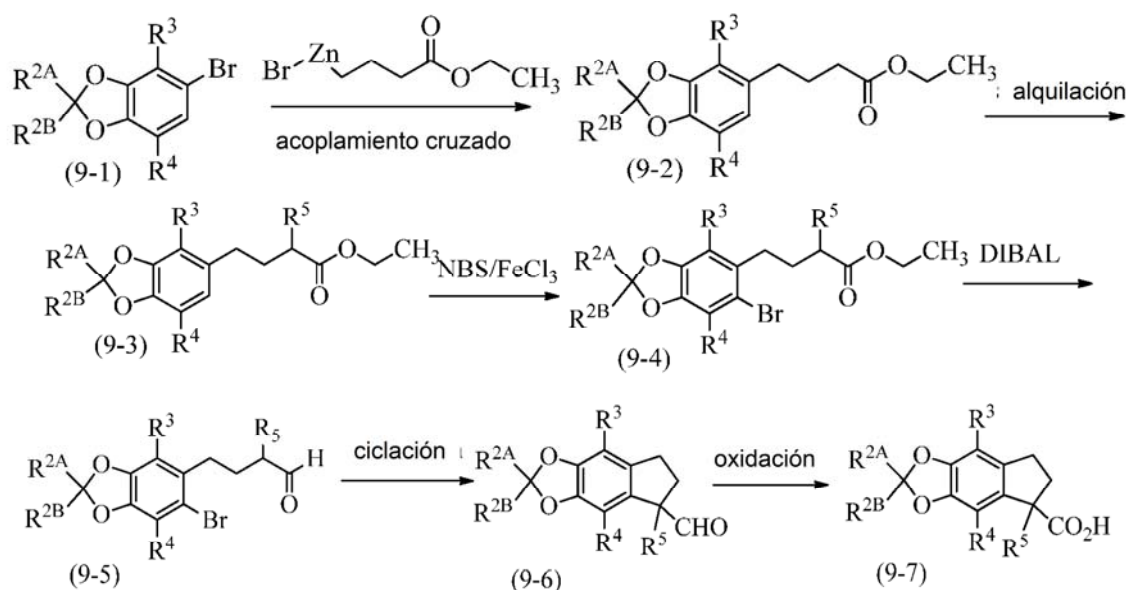
Tal como se ilustra en el esquema 7, los compuestos de fórmula (7-4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (7-1). Los compuestos de fórmula (7-1), en donde  $L^2$  es un grupo saliente seleccionados entre cloro o bromo, se pueden hacer reaccionar con heterociclos de fórmula (7-2) en un disolvente tal como tetrahidrofurano opcionalmente adicionado con agua en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperatura ambiente o elevada durante de 24 a 96 horas para dar compuestos de fórmula (7-3). Los compuestos de fórmula (7-3) se pueden reducir con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio al 5 % sobre carbono en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente o caliente durante de 0,5 a 6 horas para obtener compuestos de fórmula (7-4). Los compuestos de fórmula (7-4) son representativos de aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y el esquema 12.

Esquema 8



Tal como se muestra en el esquema 8, los compuestos de fórmula (8-7), fórmula (8-8) y fórmula (8-9) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (8-1). Los compuestos de fórmula (8-1), en donde  $L^3$  es un grupo saliente tal como cloro, bromo, o yodo, se pueden hacer reaccionar en una mezcla de agua y tetrahidrofurano en presencia de hidróxido potásico, un catalizador tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y un ligando tal como 2-di-*tert*-butilfosfin-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo caliente en un recipiente cerrado herméticamente durante 8-24 horas para dar compuestos de (8-2). Los compuestos de fórmula (8-2) se pueden hacer reaccionar con *N*-yodosuccinimida en hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio para dar compuestos de fórmula (8-3). Los compuestos de fórmula (8-3) se pueden hacer reaccionar con acrilatos de fórmula (8-4), en donde  $L^3$  es como se ha descrito anteriormente y  $R^{5'}$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como acetonitrilo a o casi a temperatura ambiente durante 0,25-4 horas para dar compuestos de fórmula (8-5). Los compuestos de fórmula (8-5) se pueden ciclar a compuestos de fórmula (8-6) en presencia de acetato de paladio (II), ácido fórmico y una amina tal como tributilamina en un disolvente tal como acetonitrilo caliente en un recipiente de reacción cerrado herméticamente durante 8-24 horas. Los compuestos de fórmula (8-6) se pueden hidrolizar en presencia de una base tal como trimetilsilanoato de potasio en tetrahidrofurano caliente durante de 0,5 a 4 horas para dar compuestos de fórmula (8-7). Los enantiómeros de los compuestos de fórmula (8-7) se pueden separar por cromatografía quiral para dar compuestos de fórmula (8-8) y fórmula (8-9). Los compuestos de fórmula (8-7), fórmula (8-8) y fórmula (8-9) son representativos de los compuestos de fórmula (1-1) en el esquema 1.

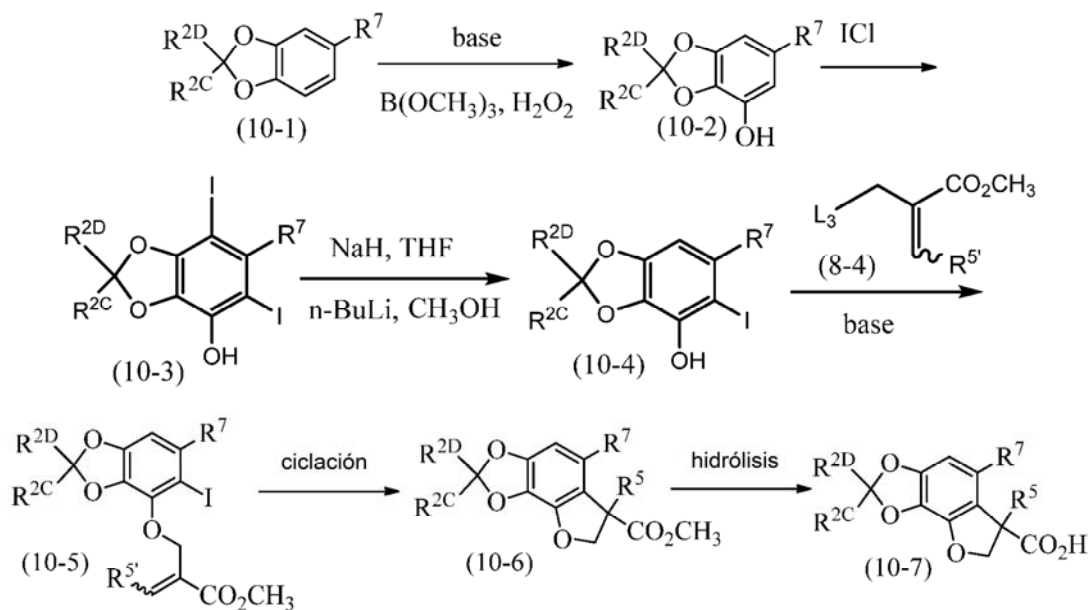
Esquema 9



Tal como se muestra en el esquema 9, los compuestos de fórmula (9-1) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (9-7). Los compuestos de fórmula (9-1) se pueden hacer reaccionar con bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilcinc en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de un ligando tal como 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos) y un catalizador tal como acetato de paladio (II) a o casi a temperatura ambiente durante de 0,5 a 6 horas para dar compuestos de fórmula (9-2). Los compuestos de fórmula (9-2) se pueden alquilar con un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo en presencia de una base fuerte tal como diisopropil amida de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano durante de 6 a 24 horas para dar compuestos de fórmula (9-3). Los compuestos de fórmula (9-3) se pueden bromar mediante tratamiento con *N*-bromosuccinimida y cloruro de hierro (III) en un disolvente tal como acetonitrilo durante de 8 a 24 horas para dar compuestos de fórmula (9-4). Los ésteres de fórmula (9-4) se pueden reducir a aldehídos de fórmula (9-5) con un reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como hexanos. Los compuestos de fórmula (9-5) se pueden ciclar para dar compuestos de fórmula (9-6) en presencia de acetato de paladio (II), un ligando tal como (*R*)-(+)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-2-oxazolona y una base tal como carbonato de cesio en *N,N*-dimetilformamida caliente en un recipiente cerrado herméticamente durante de 24 a 72 horas. Los compuestos de fórmula (9-6) se pueden convertir en los ácidos carboxílicos correspondientes, (9-7) por tratamiento con clorito sódico, dihidrogenofosfato sódico y 2-metil-2-buteno en tetrahidrofurano durante de 1 a 4 horas. Los compuestos de fórmula (9-7) son representativos de los compuestos de fórmula (1-1) en el esquema 1.

20

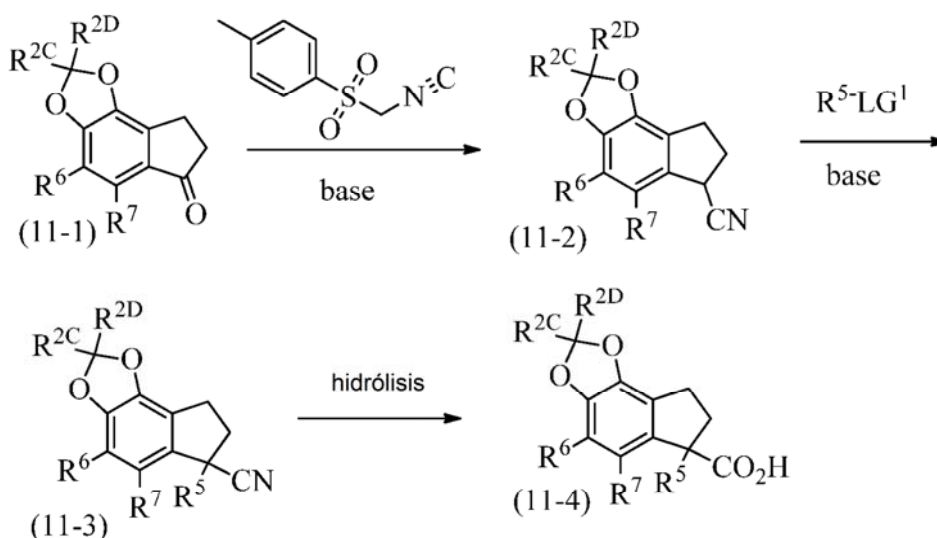
Esquema 10



Tal como se muestra en el esquema 10, los compuestos de fórmula (10-1) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (10-7). Los compuestos de fórmula (10-1) se pueden tratar con una base tal como *sec*-butilitio seguido de trimetil borato y peróxido de hidrógeno para dar compuestos de fórmula (10-2). Los compuestos de fórmula (10-2) se pueden tratar con monocloruro de yodo en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, para dar predominantemente los diyodofenoles, (10-3). Los compuestos de fórmula (10-3) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (10-4) por tratamiento con hidruro sódico seguido de *n*-butilitio y metanol. Los compuestos de fórmula (10-4) se pueden hacer reaccionar con acrilatos de fórmula (8-4), en donde  $L^3$  es como se ha descrito anteriormente y  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_2$ , alquenilo  $C_2$ - $C_3$  o haloalquilo  $C_1$ - $C_2$ , en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como acetonitrilo a o casi a temperatura ambiente para dar compuestos de fórmula (10-5). Los compuestos de fórmula (10-5) se pueden ciclar a compuestos de fórmula (10-6) en presencia de acetato de paladio (II), ácido fórmico y una amina tal como tributilamina en un disolvente tal como acetonitrilo caliente. Los compuestos de fórmula (10-6) se pueden hidrolizar en presencia de una base tal como trimetilsilanoato de potasio en tetrahidrofurano caliente durante de 0,5 a 4 horas para dar compuestos de fórmula (10-7). Los compuestos de fórmula (10-7) son representativos de los compuestos de fórmula (12-1) en el esquema 12.

15

Esquema 11

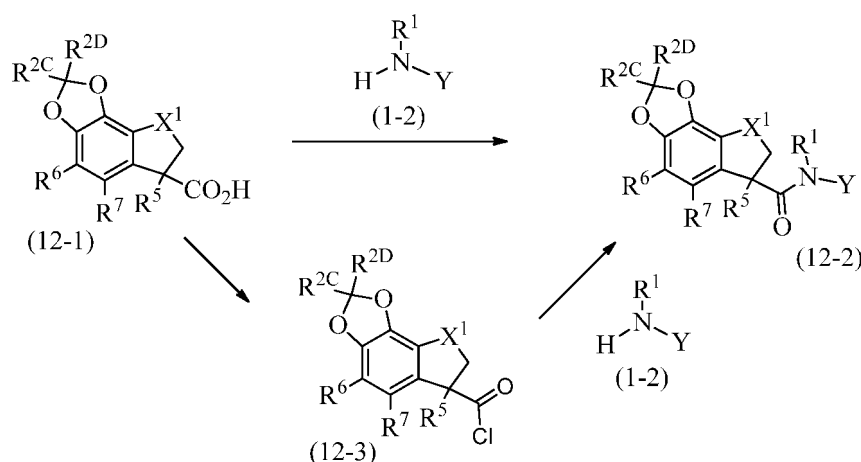


20 Tal como se ilustra en el esquema 11, los compuestos de fórmula (11-4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (11-1). Los compuestos de fórmula (11-1) se pueden hacer reaccionar con 1-((isocyanometil)sulfonyl)-4-metilbenceno en presencia de una base tal como, pero sin limitación, *tert*-butóxido de potasio para dar compuestos de fórmula (11-2). Los compuestos de fórmula (11-2) se pueden alquilar con  $R^5-LG^1$  en presencia de una base tal como, pero sin limitación, *n*-butilitio, en donde  $LG^1$  es un grupo saliente seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un sulfonato, para dar compuestos de fórmula (11-3). Los nitrilos de fórmula (11-3) se pueden hidrolizar en una solución de hidróxido caliente para dar compuestos de fórmula (11-4). Los compuestos de fórmula (11-4) son representativos de los compuestos de fórmula (12-1) en el esquema 12.

25



Esquema 12

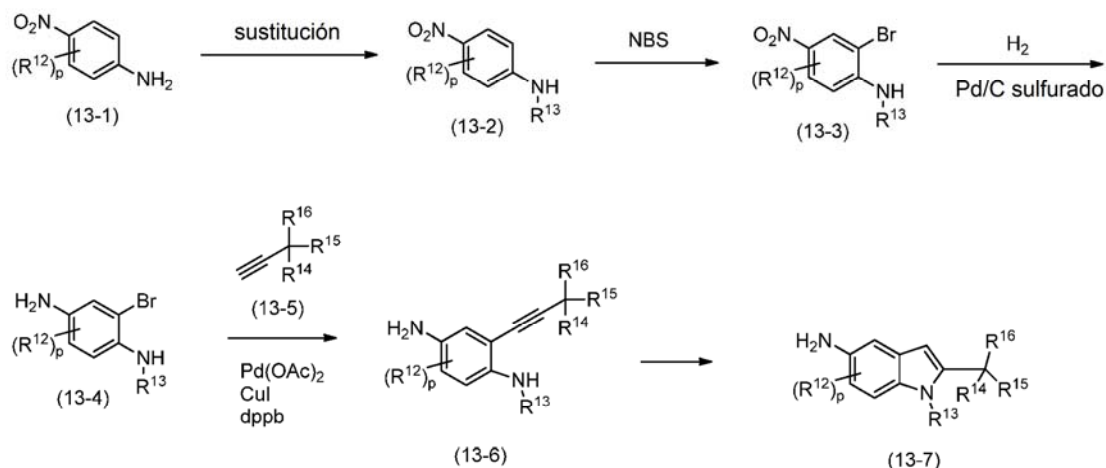


- Tal como se muestra en el esquema 12, los compuestos de fórmula (12-2) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (12-1). Los ácidos carboxílicos de fórmula (12-1) se pueden acoplar con las aminas de fórmula (1-2) en condiciones de formación de enlace amida para dar compuestos de fórmula (12-2). Los ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, pero sin limitación, añadir un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitación, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI) o la sal clorhidrato correspondiente, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanaminio o hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (HBTU) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (T3P®). Los reactivos de acoplamiento se pueden añadir en forma de un sólido, una solución o en forma de un reactivo unido a un soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos de acoplamiento auxiliares pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento auxiliares que a menudo se usan en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, (dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Opcionalmente, la reacción se puede realizar en presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. La reacción de acoplamiento se puede realizar en disolventes tales como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano y acetato de etilo. Las reacciones se pueden realizar a temperatura ambiente o con calor. El calentamiento se puede realizar tanto de manera convencional como con radiación con microondas.
- Como alternativa, los ácidos carboxílicos de fórmula (12-1) se pueden convertir en los cloruros de ácidos correspondientes de fórmula (12-3) por reacción con cloruro de tionilo,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ , cloruro cianúrico y cloruro de oxalilo. Las reacciones con cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo se pueden catalizar con *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano. Los cloruros de ácidos resultantes de fórmula (12-3) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmula (1-2) opcionalmente en presencia de una base tal como una base de amina terciaria tal como, pero sin limitación, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o una base aromática tal como piridina, a temperatura ambiente o con calentamiento en un disolvente tal como diclorometano para dar amidas de fórmula (12-2).

Los compuestos de fórmula (12-2) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

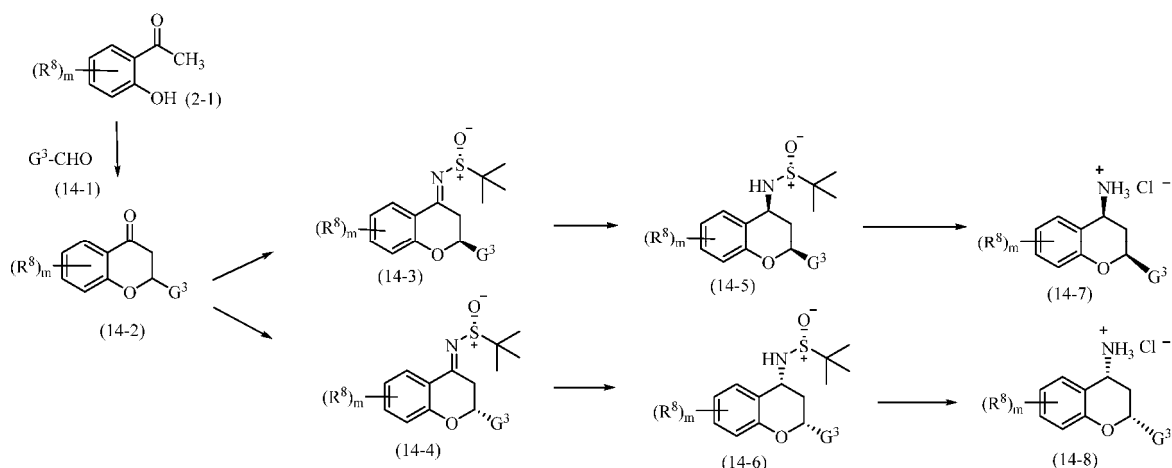
35

Esquema 13



Tal como se muestra en el esquema 13, los compuestos de fórmula (13-7) se pueden preparar a partir de 4-nitroanilinas (13-1). Las 4-nitroanilinas de fórmula (13-1) se pueden hacer reaccionar con varios electrófilos para dar compuestos de fórmula (13-2). Los compuestos de fórmula (13-2) se pueden hacer reaccionar con *N*-bromosuccinimida en un disolvente tal como acetato de etilo para dar compuestos de fórmula (13-3). Los compuestos de fórmula (13-3) se pueden reducir con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pt al 5 %/C sulfurado en un disolvente tal como acetato de isopropilo para proporcionar compuestos de fórmula (13-4). Los compuestos de fórmula (13-4) puede hacerse reaccionar con acetileno terminales (13-5) en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio (II) y yoduro de cobre (I), un ligando tal como 1,4-bis(difenilfosfino)butano en un disolvente tal como acetonitrilo a aproximadamente 80 °C de 4 a 24 horas para proporcionar compuestos de fórmula (13-6). Los compuestos de fórmula (13-6) se pueden ciclar en presencia de un catalizador tal como bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y yoduro de cobre (I) en un disolvente tal como acetonitrilo a 80 °C de 1 a 24 horas para dar compuestos de fórmula (13-7). Los compuestos de fórmula (13-7) son representativos de aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1 y el esquema 12.

Esquema 14



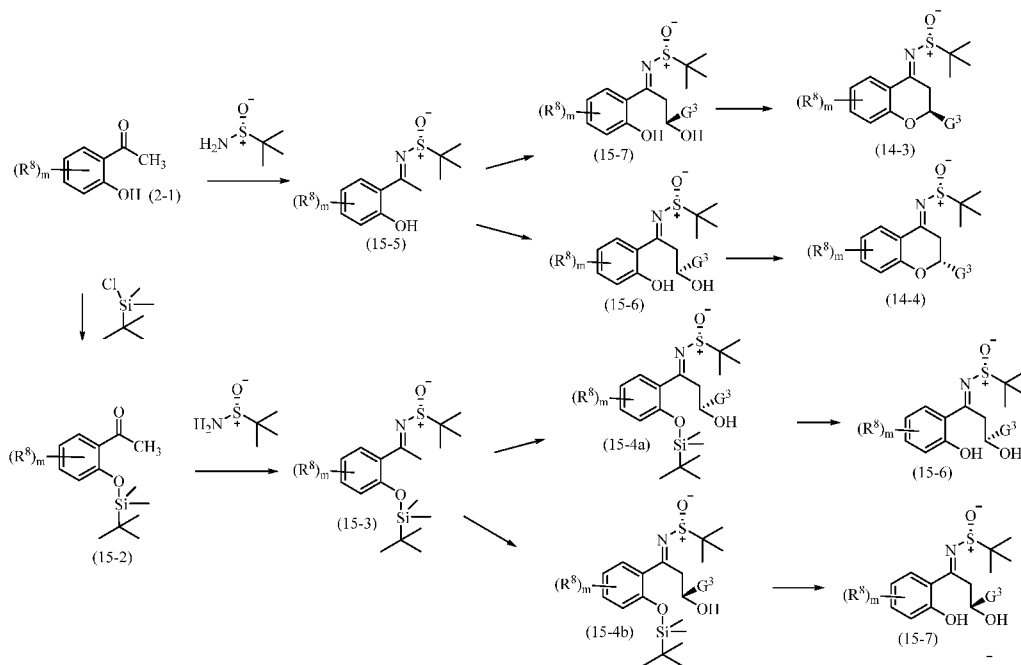
Tal como se muestra en el esquema 14, los compuestos de fórmula (14-7) y fórmula (14-8) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (2-1). Los compuestos de fórmula (2-1) se pueden hacer reaccionar con aldehídos de fórmula (14-1) en presencia de pirrolidina y opcionalmente, ácido acético, para proporcionar compuestos de fórmula (14-2). La reacción se realiza habitualmente a una temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 70 °C y en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno.

Las sales de clorhidrato de las aminas quirales (14-7) y (14-8) se pueden preparar a partir de cetonas de fórmula (14-2) de acuerdo con el procedimiento genera descrito por Ellman y colaboradores (Tanuwidjaja, J.; Ellman, J.A. *et al.* J. Org. Chem. 2007, 72, 626) tal como se ilustra en el esquema 14. Las cromanonas (14-2) se pueden condensar con una sulfonamida quiral tal como (*R*)-(+)-*terc*-butanosulfonamida en presencia de un ácido de Lewis tal como etóxido de titanio (IV) para proporcionar intermedios de *N*-sulfonilimina (14-3) y (14-4). La mezcla diastereomérica de (14-3) y (14-4) se puede separar mediante cromatografía. Los respectivos intermedios de *N*-sulfonilimina (14-3) y (14-4) pueden experimentar una reducción posterior con reactivos tales como borohidruro sódico para proporcionar sulfonamidas de fórmula general (14-5) y (14-6). El tratamiento de las sulfonamidas (14-5) y (14-6) con HCl o cloruro de acetilo/metanol

proporciona las sales clorhidrato de las aminas (14-7) y (14-8). Las aminas de fórmula (14-7) y (14-8) son sales de representantes de las aminas de fórmula (1-2) en el esquema 1.

5

Esquema 15



El esquema 15 ilustra una vía alternativa para la preparación de representantes de los intermedios de *N*-sulfinilimina de fórmula (14-3) y (14-4).

10

Los compuestos de fórmula (2-1) se pueden tratar con una sulfinamida quiral tal como (*R*)-(+)-*tert*-butanosulfinamida en presencia de un ácido de Lewis tal como etóxido de titanio (IV) para proporcionar los intermedios de *N*-sulfinilimina (15-5). Los compuestos de fórmula (15-5) se pueden tratar con aldehídos de fórmula  $G^3CHO$  en presencia de diisopropanamida de litio (preparada *in situ* a partir de *n*-butillitio y *N,N*-diisopropilamina) para proporcionar compuestos de fórmula (15-6) y (15-7). La mezcla diastereomérica de (15-6) y (15-7) se puede separar mediante cromatografía. El tratamiento de (15-6) y (15-7) con azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifetil fosfina proporciona intermedios de *N*-sulfinilimina de fórmula (14-4) y (14-3) respectivamente.

15

20

Como alternativa, la funcionalidad hidroxilo de los compuestos de fórmula (2-1) se pueden proteger antes del tratamiento con la sulfinamida quiral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (2-1) se pueden tratar con cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitación, trietilamina para proporcionar los compuestos de fórmula (15-2). El tratamiento de (15-2) con una sulfinamida quiral tal como *tert*-butanosulfinamida en presencia de un ácido de Lewis tal como etóxido de titanio (IV) proporciona los intermedios (15-3). La reacción de (15-3) con los aldehídos de fórmula  $G^3CHO$  en presencia de diisopropanamida de litio (preparada *in situ* a partir de *n*-butillitio y *N,N*-diisopropilamina) proporciona compuestos de fórmula (15-4a) y (15-4b). La mezcla diastereomérica de (15-4a) y (15-4b) se puede separar mediante cromatografía. La posterior eliminación del grupo protector sililo proporciona compuestos de fórmula (15-6) y (15-7) respectivamente.

25

30

Las condiciones de reacción óptimas y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique de otro modo, el experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos de síntesis. Las reacciones se pueden procesar adicionalmente de la manera convencional, por ejemplo eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. Salvo que se describa de otra manera, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o un experto en la técnica los puede preparar a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos descritos en la bibliografía química.

35

40

Las experimentaciones rutinarias, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método, están incluidas dentro del alcance de la invención. Los expertos en la técnica conocen bien los grupos protectores y los métodos adecuados para proteger y desproteger los diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores

adecuados; se pueden encontrar ejemplos de ellos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede realizar por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos a continuación en el presente documento y en los ejemplos específicos.

5 Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, se pueden preparar por procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica estándar, técnicas que son análogas a la síntesis de las conocidas, compuestos estructuralmente similares o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o a los procedimientos descritos en la sección de ejemplos de síntesis.

10 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto, esta se pueden obtener realizando uno de los procedimientos descritos en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada) o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o los intermedios usando un procedimiento estándar (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

15 De forma similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, este se puede preparar realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida o mediante resolución de una mezcla de isómeros geométricos del compuesto o los intermedios usando un procedimiento estándar tal como separación cromatográfica.

### Composiciones farmacéuticas

25 Cuando se emplean como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra habitualmente en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I-a-i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para administración en su uso médico o veterinario.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (I-a-i), solo o en combinación con más principios terapéuticamente activos, se puede administrar a los sujetos por vía oral, vía rectal, vía parenteral, vía intracisternal, por vía intravaginal, vía intraperitoneal, vía tópica (tal como por polvos, ungüentos o gotas), vía bucal o como un pulverizador oral o nasal. La expresión "por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

35 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación, sólido inerte, semisólido o líquido, no tóxico, de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero sin limitación, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitación, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero sin limitación, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, pero sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles, no tóxicos, tales como, pero sin limitación, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

40 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tal como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tal como etil oleato) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

45 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y

similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, puede ser deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se puede conseguir disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

10 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólico. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con los tejidos corporales.

15 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

20 Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden contener del 1 % al 95 % (p/p) de un compuesto de fórmula (I) o (I-a-i). En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (I-a-i) o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede estar presente en la forma de dosificación sólida en el intervalo del 5 % al 70 % (p/p). En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a), cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) solución de agentes retardantes tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

25 La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades concretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar en sí misma o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o se puede ajustar desde 0,1 mg a 1000 mg, desde 1 mg a 100 mg o desde el 1 % al 95 % (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

30 La dosis a administrar a un sujeto se puede determinar por la eficacia del compuesto particular empleado y la afección del sujeto, así como el peso corporal o el área superficial del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis se determinará también según la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Para determinar la cantidad eficaz del compuesto a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno a tratar, el médico puede evaluar factores tales como los niveles en plasma circulante del compuesto, la toxicidad del compuesto y/o la progresión de la enfermedad, etc.

35 Para la administración, los compuestos se pueden administrar a un caudal determinada por factores que pueden incluir, pero sin limitación, la LD<sub>50</sub> del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto a diversas concentraciones, tal como se aplican a la masa y el estado general de salud del sujeto. Se puede realizar la administración mediante dosis individuales o divididas.

40 Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a la dosis inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diarios. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosificación diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo de las necesidades del sujeto, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación adecuada para una situación concreta está comprendida en los conocimientos del experto en la técnica. El tratamiento se puede iniciar con dosis más pequeñas, por debajo de la dosis óptima del compuesto. Después de eso, la dosis aumenta en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo dependiendo de las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones

durante el día, si se desea.

5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas rellenas de gelatina duras y blandas usando vehículos tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Las formas sólidas de dosificación de los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser una composición tal que libera el principio o los principios activos solo o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

15 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados anteriormente.

20 Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán y mezclas de los mismos.

25 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

30 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y sus mezclas.

35 Las composiciones para administración rectal y vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se funde en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

40 Los compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas generalmente se pueden derivar de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados, mono o multilamelares, que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido metabolizable y fisiológicamente aceptable, capaz de formar liposomas. Las composiciones presentes en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los ejemplos de lípidos incluyen, pero sin limitación, fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidil colinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

45 Los métodos para formar liposomas se han descrito, véase por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976), pág. 33 y sig.

50 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto descritas en el presente documento incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente necesario que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

55 También se puede administrar un compuesto de la invención en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármaco de liberación sostenida.

### Métodos de uso

60 Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier vía de administración se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento o prevención de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (COAD).

65 El término "administración" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por lo tanto, los compuestos se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal, por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Asimismo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal.

Además, los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica y mediante un implante. En ciertas realizaciones, los compuestos y sus composiciones se pueden administrar por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía oral, por vía bucal, por vía intravaginal, por vía ocular o mediante insuflación. Los trastornos y afecciones modulados por CFTR se pueden tratar de manera profiláctica, aguda y crónica, usando compuestos y sus composiciones, dependiendo de la naturaleza del trastorno o la afección. Habitualmente, el hospedador o sujeto en cada uno de estos métodos es un ser humano, aunque también se pueden beneficiar otros mamíferos de la administración de los compuestos y sus composiciones tal como se ha expuesto anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de CFTR. Por lo tanto, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad o progresión de una enfermedad, trastorno o afección donde está implicada la hiperactividad o la inactividad de CFTR. Por lo tanto, la invención proporciona un método para tratar la fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (COAD) en un sujeto, en donde el método comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I-a-i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una realización preferida del mismo tal como se ha expuesto anteriormente, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, el método es para el tratamiento o prevención de la fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Una realización se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en medicina. Una realización se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (COAD). En una realización más particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Una realización se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (I-a-i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento. El medicamento opcionalmente puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (COAD). En una realización particular, el medicamento es para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (I-a-i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas. El medicamento opcionalmente puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (I-a-i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística. En una realización particular, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR. En una realización adicional, la composición farmacéutica puede comprender además un potenciador y uno o más correctores adicionales. En una realización más particular, la composición farmacéutica puede comprender además un potenciador y un corrector adicional. En una realización más particular, la composición farmacéutica puede comprender además un potenciador. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en forma del único agente activo o se pueden coadministrar con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que demuestran la misma o una actividad farmacéutica similar y que se determinan que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. Los presentes compuestos se pueden coadministrar a un sujeto. El término "coadministrar" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto en una composición farmacéutica individual o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la coadministración implica la administración al mismo tiempo de una composición farmacéutica individual que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto a la vez o en tiempos diferentes.

Los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por CFTR, donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacino y azitromicina), expectorantes (por ejemplo, suero salino hipertónico, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosol), suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina y pancrelipasa), inhibidores de los bloqueadores del canal de sodio epitelial (ENaC), moduladores de CFTR (por ejemplo, potenciadores de CFTR, correctores de CFTR) y amplificadores de CFTR. En una realización, la enfermedad mediada por CFTR es fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, insuficiencia pancreática y síndrome de Sjogren. En una realización, la enfermedad mediada por CFTR es fibrosis quística. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con uno o dos moduladores de CFTR y un amplificador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador, uno o más correctores y un amplificador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con uno o más moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un modulador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con dos moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con tres moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador y uno o más correctores. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador y un corrector. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador y dos correctores. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con uno o más correctores. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un corrector. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores de CFTR incluyen, pero sin limitación, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837 y *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida. Algunos ejemplos de potenciadores también se divulgan en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823 y las solicitudes de patente de Estados Unidos n.º 14/271.080, 14/451.619 y 15/164.317.

En una realización, el potenciador se puede seleccionar entre el grupo que consiste en Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida); CTP-656; NVS-QBW251; FD 1860293; GLPG1837; GLPG2451; 2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida; 2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; 2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; 2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; 2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 5-*terc*-butil-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida; 2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-1*H*-pirazol-3-carboxamida; *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida; 4-bromo-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;



- N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 5 ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-  
 amida;  
*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 2-[(2*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 10 2-[(2*R*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;  
 dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;  
*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 15 5,5,7,7-tetrametil-2-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 2-[(2*S*)-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;  
 3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 20 3-amino-5-[[4-fluorofenil]sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[4-fluorofenil]sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[3-fluorofenil]sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(azetidín-1-il)metanona;  
 25 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metanona;  
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona;  
 3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-azetidín-1-il)metanona;  
 (3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona;  
 30 *rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;  
 3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona;  
 35 3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[3,3-difluoroazetidín-1-il]sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-propil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridin-2-carboxamida;  
 40 3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;  
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;  
 (3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;  
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;  
 45 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 3-amino-*N*-(3-*terc*-butoxi-2-hidroxi-propil)-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;  
 [3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;  
 {3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona y  
 50 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-propil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida.

Algunos ejemplos no limitantes de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-  
 {1-[(2*R*)-2,3-dihidroxi-propil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661),  
 VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160 y FD2035659. También  
 55 se divulgan ejemplos de correctores en el documento US20160095858A1 y las solicitudes de Estados Unidos  
 14/925.649 y 14/926.727.

En una realización, el o los correctores se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en  
 Lumacaftor (VX-809);

- 60 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxi-propil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-  
 il}ciclopropanocarboxamida (VX-661);  
 VX-983;  
 VX-152;  
 VX-440;  
 65 FDL169 FDL304;  
 FD2052160;

FD2035659;

GLPG2665, GLPG2737, ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoil]amino)-1-metilciclopentanocarboxílico;

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]benzamida;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-7-(benciloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-fluoroetoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;ácido *rac*-4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2S,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2R,4S,6S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2S,4R,6R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4S,6S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico y

ácido 4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-il]benzoico.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR potencian el efecto de los moduladores de CFTR, tales como potenciadores y correctores. Los ejemplos de los amplificadores de CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. También se divulgan ejemplos de amplificadores en las publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) ya sea directamente bloqueando el canal o indirectamente modulando las proteasas que conducen a un incremento de la actividad del ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas activadoras del canal). Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen camostato (un inhibidor de proteasa similar a tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amiloride y VX-371. Se pueden encontrar agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), por ejemplo, en la publicación PCT n.º WO2009074575

y WO2013043720; y la patente de Estados Unidos n.º US8999976.

En una realización, el inhibidor de ENaC es VX-371.

5 En una realización, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

Esta invención también se refiere a kits que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 Esta invención también se refiere a métodos para el uso de los compuestos, sales, composiciones y/o kits de la invención para, con o sin uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, modular la proteína del regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y tratar una enfermedad tratable por modulación de la proteína del regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (incluyendo fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva  
15 crónica de las vías aéreas).

Otros beneficios de la invención de los solicitantes serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

20 Los ejemplos siguientes se pueden usar con fines ilustrativos y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplos

25 Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron, sin más purificación, a menos que se indique otra cosa. Se usaron disolventes anhidros disponibles en el comercio para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron disolventes de grado reactivo, a menos que se especifique otra cosa. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se indicaron en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano ( $\delta$  0,00) o el pico de disolvente residual apropiado, es decir  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), como referencia  
30 interna. Las multiplicidades se dieron como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c), quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (a). El calentamiento por microondas se realizó con un Biotage® Initiator.

La pureza enantiomérica se determinó en un sistema Agilent HP1100 con detección de UV. Columna usada: Chiralpak IA (4,6x250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ). Disolventes usados: isopropanol y *tert*-butil metil éter.

35

### Método de LC/MS prep. TFA6

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu\text{m}$  100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B),  
40 a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 15 % de A, 0,5-8,0 min a un gradiente lineal del 15-100 % de A, 8,0-9,0 min al 100 % de A, 7,0-8,9 min al 100 % de A, 9,0- 9,1 min a un gradiente lineal del 100-15 % de A, 9,1-10 minutos al 15 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los módulos siguientes: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; colector de fracciones Gilson FC204; divisor de caudal activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del programa informático Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente usando Microsoft Visual Basic 6.0.  
45

### Método de LC/MS prep. TFA7

50 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu\text{m}$  100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 25 % de A, 0,5-8,0 min a un gradiente lineal del 25-100 % de A, 8,0-9,0 min al 100 % de A, 7,0-8,9 min al 100 % de A, 9,0- 9,1 min a un gradiente lineal del 100-25 % de A, 9,1-10 min al 25 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los módulos siguientes: bombas Gilson 305 y  
55 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; colector de fracciones Gilson FC204; divisor de caudal activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del programa informático Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente usando Microsoft Visual Basic 6.0.

### 60 Método de LC/MS prep. AA7

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu\text{m}$  100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato amónico al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 25 % de A, 0,5-8,0 min a un gradiente lineal del 25-100 % de A, 8,0-9,0 min al 100 %  
65 de A, 7,0-8,9 min al 100 % de A, 9,0- 9,1 min a un gradiente lineal del 100-25 % de A, 9,1-10 min al 25 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los módulos siguientes: bombas Gilson 305 y 306;

módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; colector de fracciones Gilson FC204; divisor de caudal activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del programa informático Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente usando Microsoft Visual Basic 6.0.

5

### Cromatografía de fluidos supercríticos analítica quiral (SFC)

Se realizó SFC analítica se realizó en un sistema Aurora A5 SFC Fusion y Agilent 1100 ejecutado bajo el control del programa informático Agilent Chemstation. El sistema SFC incluía un conmutador de columna de 10 vías, bomba de CO<sub>2</sub>, bomba modificadora, horno y regulador de contrapresión. La fase móvil comprendía CO<sub>2</sub> supercrítico suministrado por un cilindro de CO<sub>2</sub> para bebidas con una mezcla modificadora de metanol a un caudal de 3 ml/min. La temperatura del horno era de 35 °C y la presión de salida de 15.000 kPa (150 bar). El gradiente de la fase móvil comenzó con modificador al 5 % y se mantuvo durante 0,1 minutos a un caudal de 1 ml/min, después se elevó la velocidad hasta 3 ml/min y se mantuvo durante 0,4 minutos. El modificador de elevó del 5 % al 50 % durante los siguientes 8 minutos a 3 ml/min, después se mantuvo durante 1 minuto al 50 % de modificador (3 ml/min). El gradiente se disminuyó del 50 % al 5 % de modificador durante 0,5 min (3 ml/min). El instrumento se ajustó con una columna Chiralpak IC con unas dimensiones de 4,6 mm i.d. x 150 mm de longitud con partículas de 5 µm.

#### Ejemplo 1

3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *terc*-butilo

#### Ejemplo 1A

2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-ol

A una mezcla de 5-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol (10 g, 42,2 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfin-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (2,028 g, 4,22 mmol) e hidróxido potásico (4,74 g, 84 mmol) se le añadió agua desgasificada (10 ml). La mezcla de reacción se roció con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución desgasificada de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,773 g, 0,844 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción combinada se roció con nitrógeno durante 5-7 minutos. El vial de reacción se tapó y se agitó a 100 °C durante una noche (16 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y solución 1 N de HCl. Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, manteniendo una temperatura de baño de o por debajo de 25 °C. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g de gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 25-75 %/heptanos para proporcionar 6,02 g del compuesto del título (82 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,51 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 173,1 (M-H).

40

#### Ejemplo 1B

2,2-difluoro-6-yodo-2H-1,3-benzodioxol-5-ol

A una solución fría (-10 °C) del ejemplo 1A (6,0215 g, 34,6 mmol) en hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (14,00 ml, 67,6 mmol) se le añadió *N*-yodosuccinimida (7,78 g, 34,6 mmol) en dos porciones durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 5 minutos más a la misma temperatura, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con *terc*-butil metil éter. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g de gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 25-75%/hexanos para proporcionar 4,68 g del compuesto del título (45 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 299,0 (M-H).

#### Ejemplo 1C

2-[(2,2-difluoro-6-yodo-2H-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]metil}prop-2-enoato de etilo

A una solución en agitación del ejemplo 1B (4,6625 g, 15,54 mmol) en acetonitrilo (42 ml) se le añadió carbonato de cesio (7,60 g, 23,31 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo (2,5 ml, 18,11 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó en un horno de vacío a 70 °C durante 3 horas para proporcionar 6,23 g (97 % de rendimiento en bruto) del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 6,23 (td, J = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 6,50 (c, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,49 (s, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 412,0 (M+H)<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 1D**

2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxilato de etilo

5 A una solución de tributilamina (7,92 ml, 33,2 mmol) en acetonitrilo (84 ml) se le añadió ácido fórmico (0,643 ml, 16,62 mmol) gota a gota durante 2 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el ejemplo 1C (6,2263 g, 15,11 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,339 g, 1,511 mmol) a la mezcla de reacción, el rociado continuó  
10 durante 2-3 minutos más y después se tapó el matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con *terc*-butil metil éter. Después los sólidos se repartieron entre *terc*-butil metil éter y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato  
15 sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 120 g de gel de sílice, eluyendo con *terc*-butil metil éter al 0-10 %/heptanos para proporcionar 2,69 g del compuesto del título (62 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,05 (s, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 286,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1E**

Ácido 2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxílico

20 A una solución del ejemplo 1D (2,6849 g, 9,38 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) se le añadió trimetilsilanoato de potasio (1,444 g, 11,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con *terc*-butil metil éter. La capa acuosa se acidificó con solución concentrada de HCl y la  
25 mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío para proporcionar 2,23 g del compuesto del título (92 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,67 (s, 3H), 4,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,07 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 256,9 (M-H).

**Ejemplo 1F**

3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *terc*-butilo

35 El ejemplo 1E (55,6 mg, 0,215 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró; el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml), se  
40 añadió 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo (CAS [1083057-14-0], 54,8 mg, 0,193 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mmx100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante  
45 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir 71,0 mg (70 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,14 (s, 1H), 8,02 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 525,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2**

50 Ácido 3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoico

55 El producto del ejemplo 1F (53,7 mg, 0,102 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-  
60 95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal al 95-10 % de A) para producir 33,5 mg (70 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,08 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,08 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 469,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3**

3-(6-(((7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

### Ejemplo 3A

5 Ácido (7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxílico

10 El ejemplo 1E (2,18 g) se cromatografió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna CHIRALPAK® AD-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 100 mg/ml en metanol y con un codisolvente de metanol para proporcionar el compuesto del título (803 mg).  $[\alpha]_D^{23,5} + 1,64^\circ$  (c = 1, CH<sub>3</sub>OH), % de ee = 99,2 %; tiempo de retención = 1,158 minutos; estereoquímica confirmada por análisis de rayos X.

### Ejemplo 3B

15 Ácido (7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxílico

20 El ejemplo 1E (2,18 g) se cromatografió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna CHIRALPAK® AD-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 100 mg/ml en metanol y con un codisolvente de metanol para proporcionar el compuesto del título (835 mg).  $[\alpha]_D^{23,7} - 2,43^\circ$  (c = 1, CH<sub>3</sub>OH), % de ee = 94,7 %; tiempo de retención = 2,720 minutos, estereoquímica confirmada por análisis de rayos X.

### Ejemplo 3C

25 3-(6-(((7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

30 Una solución del producto del ejemplo 3A (0,052 g, 0,2 mmol) en 0,5 ml de diclorometano se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,025 ml, 0,320 mmol) y después gota a gota con cloruro de oxalilo (0,077 ml, 0,880 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró (evaporador rotatorio). Se añadieron 0,5 ml más de diclorometano y la mezcla se concentró otra vez. El procedimiento de adición/concentración se repitió dos veces más. Después, el residuo se recogió en 0,5 ml de diclorometano y se trató con piridina (0,485 ml, 6,00 mmol) y 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo (CAS [1083057-14-0], 0,057 g, 0,200 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró después (evaporador rotatorio) y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa sobre una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) y eluyendo con un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos, a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (11 mg, 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,14 (s, 1H), 8,06 - 7,87 (m, 3H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 525,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

45 Ácido 3-(6-(((7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoico

50 Una solución del compuesto del ejemplo 3C (8 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,296 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró (evaporador rotatorio) y después el residuo se concentró dos veces a partir de acetonitrilo. El residuo se secó al vacío (70 °C) para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,03 (s a, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,11 - 7,88 (m, 3H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,53 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

### Ejemplo 5

55 3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

60 El producto del ejemplo 3B (54,5 mg, 0,211 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo (CAS [1083057-14-0], 53,8, 0,189 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm), eluyendo con un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos, a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (50,8 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,14 (s, 1H), 8,02 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98

- 7,90 (m, 2H), 7,78 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  525,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6

5 **Ácido 3-(6-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoico**

10 El producto del ejemplo 5 (40,7 mg, 0,078 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal al 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (45,2 mg, 100 %) en forma de la sal trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,15 (s, 1H), 8,07 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  469,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 7

(3*R*)-1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxilato de metilo

### 25 Ejemplo 7A

(3*R*)-1-(6-nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de pirrolidin-3-carboxilato de (*R*)-metilo, ácido clorhídrico (204 mg, 1,232 mmol), 2-bromo-6-nitropiridina (250 mg, 1,232 mmol) y trietilamina (0,687 ml, 4,93 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con 2 gotas de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró y el aceite resultante se repartió entre agua y diclorometano. La fracción orgánica se concentró y el residuo en bruto se purificó usando un cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente del 0-70 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 20 minutos para dar el compuesto del título (145 mg, 0,577 mmol, 46,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 2,27 (dtd, J = 12,8, 7,3, 5,4 Hz, 1H), 2,18 (dc, J = 12,5, 7,4 Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  252 (M+H)<sup>+</sup>.

### 40 Ejemplo 7B

(3*R*)-1-(6-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

45 El ejemplo 7A (141,3 mg, 0,562 mmol) en metanol (1,8 ml) se añadió a paladio al 5 % sobre carbono (húmedo JM#9) (29,1 mg, 0,273 mmol) en una botella a presión de 4 ml. La mezcla se agitó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y el filtrado se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml) para dar el compuesto del título (103 mg, 0,466 mmol, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 9,9, 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,21 (cd, J = 7,6, 6,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  222 (M+H)<sup>+</sup>.

### 50 Ejemplo 7C

(3*R*)-1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxilato de metilo

55 El producto del ejemplo 1E (59,2, 0,229 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 7B (48,7 mg, 0,220 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (79,6 mg, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,39 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,57 (ddd, J = 10,7,

6,4, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (dddd, J = 10,2, 7,7, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 3,39 (dtd, J = 10,1, 7,2, 2,8 Hz, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 2H), 1,69 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8

5 **Ácido (3R)-1-(6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico**

10 El producto del ejemplo 7C (72,2 mg, 0,156 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (49,0 mg, 90 % de pureza, 0,344 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir 58,7 mg (67 %) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,48 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 1H) 2,28 - 2,07 (m, 2H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+)  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 9

**Ácido (3R)-1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico**

#### 25 Ejemplo 9A

**(3R)-1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo**

30 El producto del ejemplo 3B (28,4 mg, 0,110 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (40 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió después en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 7B (35,7 mg, 0,161 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (20,7 mg, 41 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,43 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 4H), 3,57 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 9,8, 7,9, 5,2 Hz, 1H), 3,39 (dt, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 2H), 1,69 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 9B

**Ácido (3R)-1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico**

50 El producto del ejemplo 9A (19,1 mg, 0,041 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (20,2 mg, 90 % de pureza, 0,142 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir 18,9 mg (81 %) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,41 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,53 - 3,31 (m, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,27 - 2,06 (m, 2H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 10

**3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo**

#### 65 Ejemplo 10A



7-metoxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona

Se disolvió 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (47 g, 283 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (47 ml, 351 mmol) y la solución se calentó a > 100 °C en un baño de arena durante 10 minutos, punto en el que se formó una masa sólida. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de heptanos. Los sólidos se disolvieron con una espátula y se recogieron por filtración con un embudo sinterizado. El material sólido se trituró con una mano de mortero y después se lavó con heptanos. Después, el sólido se secó sobre el filtro para dar aproximadamente 60 g del intermedio en bruto. Este intermedio se disolvió en diclorometano (1 l) y se agitó con 150 ml de HCl concentrado a 40 °C durante 30 minutos. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron aproximadamente 100 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido se precipitó después a partir de 500 ml de 1:1 ciclopentil metil éter:heptanos para dar el compuesto del título (35 g, 70 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); MS(ESI+) *m/z* 176,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10B**3-[(2*R*)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

Un vial de 4 ml se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (9,44 mg, 0,028 mmol), (*S*)-4-(*terc*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (6,96 mg, 0,034 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (27,8 mg, 0,170 mmol) y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (204 mg, 1,135 mmol) y la mezcla se agitó en dicloroetano (1,0 ml) durante 5 minutos. A esta suspensión se le añadió el ejemplo 10A (100 mg, 0,568 mmol) y agua (0,051 ml, 2,84 mmol) y los laterales del vial se lavaron con más dicloroetano (1,0 ml). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con diclorometano y después acetato de etilo. El filtrado se concentró y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente del 5-50 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (133 mg, 0,426 mmol, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,77 (dd, *J* = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,17 (dd, *J* = 16,8, 13,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 16,8, 3,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 313 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10C**3-[(2*R*)-7-metoxi-4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

El ejemplo 10B (100 mg, 0,320 mmol) y clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (29,4 mg, 0,352 mmol) se agitaron en piridina (640 μl) a 60 °C durante una noche. Se añadieron 0,3 equivalentes más (7 mg) de clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina con calentamiento continuo a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de acetato de etilo se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro de amonio acuoso saturado. La fracción orgánica se concentró y el material en bruto se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-20 %/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (107 mg, 0,313 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (dd, *J* = 17,2, 3,1 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 17,1, 12,5 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 342,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10D**Clorhidrato de 3-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el ejemplo 10C (3,74 g, 10,96 mmol) y óxido de platino (IV) (0,343 g, 1,510 mmol) que se suspendieron en ácido acético (27,4 ml). El matraz se purgó con un globo de H<sub>2</sub> y después se agitó a 101,325 kPa (1 atmósfera) de H<sub>2</sub> durante 7 horas. La reacción pareció detenerse después de 6 horas. Se añadió un 5 % en moles más de óxido de platino (IV) y la reacción se realizó durante 1 hora más a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en *terc*-butil metil éter (35 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 5,48 ml, 21,91 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con *terc*-butil metil éter (2 x 5 ml). El sólido se calentó después a 50 °C durante 1 hora en una mezcla de 30 ml de *terc*-butil metil éter y 4 ml de dioxano. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (2,27 g, 59 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (s, 3H), 8,05 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (ddd, *J* = 13,0, 6,4, 1,8 Hz, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,0, 11,5 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 297 (M-NH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10E**

3- $\{(2R,4R)\text{-}4\text{-}[(2,2\text{-difluoro-}7\text{-metil-}6,7\text{-dihidro-}2H\text{-furo}[2,3\text{-}f][1,3]\text{benzodioxol-}7\text{-carbonil})\text{amino}]\text{-}7\text{-metoxi-}3,4\text{-dihidro-}2H\text{-}1\text{-benzopiran-}2\text{-il}\}\text{benzoato de metilo}$

Los productos del ejemplo 1E (51,7 mg, 0,200 mmol), el ejemplo 10D (58,6 mg, 0,168 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (72,3 mg, 0,377 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (90,4 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 (dt, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (ddt, J = 6,7, 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,58 - 6,42 (m, 2H), 5,46 - 5,29 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,71 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 1,57 (d, J = 5,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 554 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11**

Ácido 3- $\{(2R,4R)\text{-}4\text{-}[(2,2\text{-difluoro-}7\text{-metil-}6,7\text{-dihidro-}2H\text{-furo}[2,3\text{-}f][1,3]\text{benzodioxol-}7\text{-carbonil})\text{amino}]\text{-}7\text{-metoxi-}3,4\text{-dihidro-}2H\text{-}1\text{-benzopiran-}2\text{-il}\}\text{benzoico}$

El producto del ejemplo 10E (80,2 mg, 0,149 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (48,8 mg, 90 % de pureza, 0,312 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (69,0 mg, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,05 (s, 1H), 8,05 (dt, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,57 - 6,42 (m, 2H), 5,38 (dddd, J = 17,7, 15,2, 7,1, 3,9 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 13,3, 9,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 9,0, 3,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,29 - 1,99 (m, 2H), 1,57 (d, J = 5,9 Hz, 3H); MS (ESI-) *m/z* 538,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 12**

3- $\{(2R,4R)\text{-}4\text{-}[(7S)\text{-}2,2\text{-difluoro-}7\text{-metil-}6,7\text{-dihidro-}2H\text{-furo}[2,3\text{-}f][1,3]\text{benzodioxol-}7\text{-carbonil})\text{amino}]\text{-}7\text{-metoxi-}3,4\text{-dihidro-}2H\text{-}1\text{-benzopiran-}2\text{-il}\}\text{benzoato de metilo}$

Una mezcla del producto del ejemplo 10D (0,070 g, 0,2 mmol) y el producto del ejemplo 3A (0,052 g, 0,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,077 g, 0,400 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró (evaporación rotatoria) y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para dar el compuesto del título (34 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,8, 4,0, 2,5 Hz, 2H), 7,74 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,51 - 6,39 (m, 2H), 5,47 - 5,28 (m, 2H), 5,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,56 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 552,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 13**

Ácido 3- $\{(2R,4R)\text{-}4\text{-}[(7S)\text{-}2,2\text{-difluoro-}7\text{-metil-}6,7\text{-dihidro-}2H\text{-furo}[2,3\text{-}f][1,3]\text{benzodioxol-}7\text{-carbonil})\text{amino}]\text{-}7\text{-metoxi-}3,4\text{-dihidro-}2H\text{-}1\text{-benzopiran-}2\text{-il}\}\text{benzoico}$

Una solución del compuesto del ejemplo 12 (0,030 g, 0,054 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) se trató con trimetilsilanoato de potasio (0,015 g, 0,119 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de diclorometano y se trató con 1 ml de HCl 1 N. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró (evaporador rotatorio). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un

5 gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 - 6,41 (m, 3H), 5,65 - 5,38 (m, 2H), 5,28 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,57 (ddd, J = 13,1, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 538,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 14

10 Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

#### Ejemplo 14A

15 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

20 El producto del ejemplo 3B (26,9, 0,104 mmol), el producto del ejemplo 10D (37,5 mg, 0,107 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (48,1 mg, 0,251 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (40,1 mg, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,73 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,47 - 5,28 (m, 2H), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 552 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 14B

30 Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

35 El producto del ejemplo 14A (37,0 mg, 0,067 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (24,4 mg, 90 % de pureza, 0,171 mmol) se disolvieron en tetrahydrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (23,7 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,02 (s, 1H), 8,05 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 2H), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 538,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 15

50 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

#### Ejemplo 15A

4-[(2*R*)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

55 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (30,6 g, 170 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (4,16 g, 25,5 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (2,123 g, 6,39 mmol) y (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (1,565 g, 7,66 mmol) y después se añadió 1,2-dicloroetano (85 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, punto en el cual se añadió el ejemplo 10A (15 g, 85,0 mmol), seguido de agua (7,67 g, 426 mmol) y 85 ml más de 1,2-dicloroetano para aclarar los laterales del matraz. La reacción se calentó a 60 °C en un baño de arena (temperatura interna) durante 36 horas. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró a través de un lecho de sílice de 2,54 cm (1 pulgada), eluyendo con diclorometano. Los filtrados se concentraron para dar un sólido en bruto. Se añadieron *tert*-butil metil éter (100 ml) y heptanos (100 ml) y los sólidos se disolvieron con una espátula. La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora mientras se agitaba vigorosamente. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración a través de un embudo sinterizado para dar 10,54 g del compuesto del título (39 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz,

2H), 6,64 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,53 (dd,  $J = 13,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,99 (dd,  $J = 16,9, 13,0$  Hz, 1H), 2,86 (dd,  $J = 16,8, 3,2$  Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  312,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15B

5

4-*[(2R)-4-[(benciloxi)imino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]*benzoato de metilo

El ejemplo 15A (2 g, 6,40 mmol) se disolvió en 15 ml de piridina seca. Se añadió clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (1,073 g, 6,72 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre *tert*-butil metil éter y cloruro de amonio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 10-40 %/heptanos durante 20 minutos en una columna de 80 g de gel de sílice para dar el compuesto del título (10:1 mezcla de oximas E y Z, 2,57 g, 96 % de rendimiento). Datos analíticos para el isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,57 (dd,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,19 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 5,11 (dd,  $J = 12,3, 3,2$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (dd,  $J = 17,2, 3,2$  Hz, 1H), 2,67 (dd,  $J = 17,2, 12,2$  Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  418,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15C

20

4-*[(2R,4R)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]*benzoato de metilo

Se añadió ácido acético (300 ml) al ejemplo 15B (20 g 47,9 mmol) y Pt al 5 %/C húmedo (1,5 g de peso en húmedo, 58,9 % de agua, 0,884 g o 4,42 % de base seca) en un reactor de acero inoxidable de 300 ml. El espacio superior se inactivó con argón y después se presurizó a 308,20 kPa (30 psig) con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 308,20 kPa (30 psig) de hidrógeno durante 18 horas. El reactor se ventiló y la mezcla de reacción se filtró a través de una membrana de 0,45 μm GHP Acrodisc®. El filtrado se concentró al vacío para dar 60 g de material en bruto. El material en bruto se calentó a 70 °C en 250 ml de 4:1 *tert*-butil metil éter:heptanos hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió HCl (3 M en ciclopentil metil éter, 47,9 ml, 144 mmol) gota a gota a la misma temperatura y precipitó un sólido de la mezcla de reacción. El matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con *tert*-butil metil éter (2 x 100 ml) y se secó en el embudo. El sólido resultante se volvió a calentar a 70 °C en tolueno (20 ml) durante 30 minutos para eliminar las impurezas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con 75 ml de tolueno y 100 ml de heptanos y después se secó hasta peso constante para dar 19,8 g del compuesto del título (79 % de rendimiento) en forma de la sal clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,67 (s, 3H), 8,08 - 7,95 (m, 2H), 7,58 (dd,  $J = 8,4, 6,1$  Hz, 3H), 6,62 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,33 (dd,  $J = 11,8, 1,6$  Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 1,96 (c,  $J = 11,8$  Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  297,1 (M-NH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15D

40

4-*[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]*benzoato de metilo

El producto del ejemplo 1E (50,8, 0,197 mmol), el producto del ejemplo 15C (69,2 mg, 0,198 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (73,3 mg, 0,382 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (73,4 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 - 7,93 (m, 3H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,44 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,58 - 6,42 (m, 2H), 5,46 - 5,28 (m, 2H), 5,02 (dd,  $J = 15,2, 9,0$  Hz, 1H), 4,33 (dd,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 3,87 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H), 3,71 (d,  $J = 5,5$  Hz, 3H), 2,20 (dddd,  $J = 23,6, 13,1, 6,2, 2,0$  Hz, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,57 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  552 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 16

60

ácido 4-*[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]*benzoico

El producto del ejemplo 15D (65,8 mg, 0,119 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (34,5 mg, 90 % de pureza, 0,242 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para

producir el compuesto del título (43,6 mg, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 3H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,57 - 6,42 (m, 2H), 5,38 (tdd, J = 15,0, 6,4, 4,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,20 (dddd, J = 24,0, 13,0, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,57 (d, J = 5,6 Hz, 3H); MS (ESI-) *m/z* 538,1 (M-H).

5

**Ejemplo 17**

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

10

A una solución del producto del ejemplo 15C (0,070 g, 0,2 mmol) y el producto del ejemplo 3A (0,052 g, 0,200 mmol) en 0,5 ml *N,N*-dimetilformamida y 0,5 ml de piridina se le añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,077 g, 0,400 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró (evaporador rotatorio) y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para dar el compuesto del título (62 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 - 7,92 (m, 3H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 6,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,46 - 5,30 (m, 2H), 5,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,23 (ddd, J = 13,1, 6,3, 1,9 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,56 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 552,1 (M-H).

15

20

**Ejemplo 18**

25 Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 17 (0,050 g, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) se trató con trimetilsilanoato de potasio (0,025 g, 0,199 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 2 ml de diclorometano y 1 ml de HCl 1 N y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró (evaporador rotatorio). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 64 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,50 - 6,39 (m, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,06 (c, J = 11,9 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 538,1 (M-H).

30

35

40

**Ejemplo 19**

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

45

El producto del ejemplo 3B (50,4, 0,195 mmol), el producto del ejemplo 15C (74,1 mg, 0,212 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (77,1 mg, 0,402 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (91,3 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 - 7,97 (m, 3H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 2H), 5,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,18 (ddd, J = 12,9, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 552 (M-H).

50

55

**Ejemplo 20**

60 Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 19 (83,5 mg, 0,151 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (48,8 mg, 90 % de pureza, 0,342 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al

65

0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (53,3 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,37 (ddt, J = 15,3, 11,2, 4,0 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,17 (ddd, J = 13,0, 6,3, 2,1 Hz, 1H), 2,04 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 538,1 (M-H).

### Ejemplo 21

10 Ácido 3-((2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoico

### Ejemplo 21A

15 3-((2*R*)-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 20 ml se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (56,9 mg, 0,171 mmol), (*S*)-4-(*terc*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (41,9 mg, 0,205 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (167 mg, 1,026 mmol) y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (1231 mg, 6,84 mmol). La mezcla se agitó en dicloroetano (5 ml) durante 5 minutos. A esta suspensión se le añadió 4*H*-cromen-4-ona (CAS 11013-97-1) (500 mg, 3,42 mmol) y agua (0,308 ml, 17,11 mmol) y los laterales del vial se lavaron con más dicloroetano (5 ml). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y tierra de diatomeas eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el material en bruto se cromatografió usando a cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente del 5-50 % de acetato de etilo/heptanos durante 40 minutos para dar el compuesto del título (329 mg, 1,165 mmol, 34,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 16,8, 13,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,8, 3,0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 300 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21B

30 3-((2*R*)-4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoato de metilo

El ejemplo 21A (13,35 g, 47,3 mmol) se trató con clorhidrato de metoxilamina (11,85 g, 142 mmol) en piridina (125 ml). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre *terc*-butil metil éter y cloruro de amonio saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M, agua y salmuera secuencialmente, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se añadieron heptanos (100 ml) al residuo y la mezcla se calentó para dar una solución y después se enfrió. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con heptanos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g gel de sílice, acetato de etilo al 10-30 %/heptanos durante 20 minutos) para proporcionar más material (2,4 g). El rendimiento total del compuesto del título fue 13,9 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 17,2, 3,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 17,2, 12,5 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21C

45 3-((2*R*,4*R*)-4-amino-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoato de metilo

Se disolvió 3-((2*R*)-4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)benzoato de metilo (13,9 g, 44,6 mmol) en 110 ml de ácido acético glacial en un matraz de fondo redondo de 1 l y se añadió cloruro de platino (IV) (0,507 g, 2,232 mmol, 0,075 equivalente). El matraz se purgó con un globo de H<sub>2</sub> y después la mezcla se agitó a 101,325 kPa (1 atmósfera) de H<sub>2</sub> durante 16 horas. Se añadió más óxido de platino (IV) (0,507 g, 2,232 mmol, 0,05 equivalente) y la reacción continuó (total 22 horas). La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado se concentró a 50 °C al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en *terc*-butil metil éter (140 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante la adición gota a gota de una solución premezclada de cloruro de acetilo (6,35 ml, 89 mmol) en metanol (18,06 ml, 446 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido se recogió por filtración usando un embudo sinterizado. El sólido se lavó con *terc*-butil metil éter (30 ml) y secó hasta peso constante para proporcionar 8,6 g del compuesto del título (60 % de rendimiento) en la forma de la sal clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 1H), 7,06 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,87 (m, 1H), 5,54 - 5,35 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 11,3, 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,62 (ddd, J = 13,0, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 2,07 (c, J = 12,0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 267 (M-NH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21D

65 3-((2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoato de metilo

A una solución del ejemplo 1E (0,0783 g, 0,303 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilén]-*N*-metilmetanamio (HATU, 0,173 g, 0,455 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto del ejemplo 21C (0,097 g, 0,303 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,212 ml, 1,213 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 24 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-75 %/heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,121 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,66 (d, *J* = 25,2 Hz, 3H), 1,92 (dtd, *J* = 13,3, 11,1, 7,8 Hz, 1H), 2,57 (dddd, *J* = 13,3, 6,1, 3,0, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 4,37 (dd, *J* = 21,2, 9,2 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 74,1, 9,2 Hz, 1H), 5,22 - 5,36 (m, 1H), 5,44 - 5,57 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 50,5 Hz, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 2H), 7,24 (dddd, *J* = 8,1, 7,0, 6,1, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 15,4, 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dddd, *J* = 12,3, 7,9, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (ddt, *J* = 15,1, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 11,2, 1,8 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 522 (M-H).

### Ejemplo 21E

Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 21D (0,118 g, 0,225 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (0,035 g, 0,270 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3 ml) y se agitaron a 50 °C durante 1 hora 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y HCl 1 N. La fracción orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 24 g de gel de sílice, eluyendo con CH<sub>3</sub>OH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título (0,097 g, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,68 (dd, *J* = 19,8, 1,4 Hz, 2H), 1,92 (cd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 0H), 4,38 (dd, *J* = 17,0, 9,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 60,6, 9,3 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,56 (p, *J* = 8,6, 8,1 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,58 6,85 (m, 1H), 6,88 7,09 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 7,63 7,74 (m, 1H), 8,03 8,14 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 508 (M-H).

### Ejemplo 22

Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

### Ejemplo 22A

3-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 3B (27,9, 0,108 mmol), el producto del ejemplo 21C (35,2 mg, 0,110 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (41,4 mg, 0,216 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (37,3 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,95 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,43 (cd, *J* = 9,0, 7,7, 5,2 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).); MS (ESI-) *m/z* 522 (M-H).

### Ejemplo 22B

Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 22A (34,7 mg, 0,066 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (23,3 mg, 90 % de pureza, 0,163 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (21,9 mg, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,02 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,93 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,49 - 5,36 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,0 Hz,

1H), 4,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,59 (s, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  508,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 23

- 5 Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

### Ejemplo 23A

- 10 4-[(2*R*)-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,341 g, 1,026 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,252 g, 1,232 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (1,004 g, 6,16 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (4,04 g, 15,40 mmol) y dicloroetano (8 ml) en un vial de 20 ml se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de la adición de 4*H*-cromen-4-ona (CAS 11013-97-1, 1,5 g, 10,26 mmol) y agua (0,256 ml, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 100 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-40 % de acetato de etilo en heptano para producir el compuesto del título (1,66 g, 57,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 5,56 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,13 - 2,86 (m, 2H); LC/MS (ESI+) 283 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23B

- 25 4-[(2*R*)-4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla del ejemplo 23A (1,65 g, 5,85 mmol), acetato sódico (0,959 g, 11,69 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (0,976 g, 11,69 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título (1,758 g, 97 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 17,2, 12,3 Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  = 312 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23C

- 4-[(2*R*,4*R*)-4-amino-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

40 El producto del ejemplo 23B (1,75 g, 5,62 mmol) se trató con platino al 5 % (0,05 equivalente) sobre carbono en ácido acético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (101,325 kPa (1 atmósfera)). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió *tert*-butil metil éter al residuo, seguido de la adición gota a gota de HCl 4 M en solución de tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto del título (1,2 g, 66,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 23,2, 7,8 Hz, 3H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,84 (m, 2H), 5,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,8, 5,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (dd, J = 13,2, 5,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  267 (M-NH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23D

- 55 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

60 El producto del ejemplo 3B (48,0 mg, 0,186 mmol), el producto del ejemplo 23C (62,5 mg, 0,195 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (77,8 mg, 0,406 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (50,0 mg, 51,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 5,50 - 5,38 (m, 2H), 5,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,20 (ddd, J = 13,0, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,59 (s, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  522 (M-H)<sup>-</sup>.



**Ejemplo 23E**

Ácido 4-[[[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

5 El producto del ejemplo 23D (50,0 mg, 0,096 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (39,4 mg, 90 % de pureza, 0,276 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (28,0 mg, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,93 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 2H), 5,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 2H), 1,59 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 508,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 24**

N(2-[[[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 24A**

3,6-dicloropiridazin-4-amina

25 Se añadió 3,4,6-tricloropiridazina (25 g, 136 mmol) a hidróxido de amonio 14,8 N (200 ml) en una botella de acero inoxidable a presión de 500 ml. La mezcla se agitó durante 16 horas a 75 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se recogieron 17 g (76 %) del compuesto del título por filtración en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,16 (s, 2H), 6,82 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 164 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24B**

N-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida

35 El ejemplo 24A (10 g, 61,0 mmol, 1,0 equivalente) se suspendió en 200 ml de tetrahidrofurano seco en un matraz de fondo redondo de 1 l y el matraz se enfrió a una temperatura interna de < 5 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió hidruro de sodio (5,37 g, 134 mmol, 2,2 equivalentes, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones durante 2 minutos, manteniendo una temperatura de < 10 °C durante la adición. Una vez se había añadido todo el NaH, se añadió cloruro de pivaloilo (7,88 ml, 64,0 mmol, 1,05 equivalentes) gota a gota durante 5 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna se mantuvo por debajo de 20 °C. Una vez que se había completado la adición, el matraz se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El matraz se enfrió a < 5 °C y la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 15 g de compuesto del título en bruto que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 248,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24C**

N-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida

50 Se disolvió la N-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida en bruto (15 g) del ejemplo 24B en 200 ml de ácido acético glacial y se calentó a 110 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y después el residuo se cargó directamente sobre una columna de 220 g de gel de sílice con diclorometano y eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/heptanos durante 20 minutos para dar 10,06 g del compuesto del título (73 % de rendimiento en 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 228,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 24D**

N(6-cloro-2-[[[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2,2-dimetilpropanamida

60 Ejemplo 24C (5,9 g, 25,7 mmol), (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4,07 g, 30,8 mmol) y trifetilfosfina (7,75 g, 29,5 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano (64,2 ml). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo puro (DIAD, 5,74 ml, 29,5 mmol) y gota a gota a temperatura ambiente mientras se agitaba vigorosamente y todos los sólidos se disolvieron una vez se completó la adición. Durante la adición de DIAD, la temperatura interna se elevó a 30 °C. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 20 ml y se cargó directamente sobre una columna de 330 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25 %/heptanos durante 30 minutos para dar 8,69 g del compuesto del título

(98 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,89 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI-): m/z 342,2 (M-H)<sup>-</sup>.

## 5 Ejemplo 24E

*N*-(2-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida

El ejemplo 24D (8,43 g, 24,52 mmol) del ejemplo 15D se disolvió en una mezcla de tolueno (131 ml) y carbonato sódico acuoso (2 M, 32,7 ml) y la mezcla bifásica resultante se roció con N<sub>2</sub> durante 20 minutos. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,417 g, 1,226 mmol, 0,05 equivalente) y ácido fenilborónico (4,48 g, 36,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/heptanos en una columna de 120 g de gel de sílice durante 20 minutos para dar 9,36 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,94 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 - 7,74 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 4,73 - 4,49 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI-) m/z 384,3 (M-H)<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 24F

4-amino-2-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

El ejemplo 24E (9,35 g, 24,26 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en 100 ml de metanol y se añadió metanolato de sodio (11,09 ml, 48,5 mmol, 2,0 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre *tert*-butil metil éter y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre un cartucho de 80 g de gel de sílice, eluyendo con *tert*-butil metil éter al 25-100 %/heptanos durante 10 minutos después *tert*-butil metil éter al 100 % durante 10 minutos para dar 6,02 g del compuesto del título (6,02 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,70 - 4,53 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 300,2 (M-H)<sup>-</sup>.

## 35 Ejemplo 24G

*N*(2-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 1E (59,3 mg, 0,230 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). El producto del ejemplo 24F (61,1 mg, 0,203 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (65,5 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 4,53 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,5, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 540,1 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo 25

*N*-{2-[[*(2R)*-2,3-dihidroxipropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Al producto del ejemplo 24G (59,1 mg, 0,109 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (3 M, 50 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (51,0 mg, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 9,6, 1,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,6, 1,1 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 13,2, 8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 4,02 (dc, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 1,69 (s, 3H); MS

(ESI+)  $m/z$  502,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26

- 5 (7*R*)-*N*(2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (51,8 mg, 0,201 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80  $\mu$ l) y *N,N*-dimetilformamida (25  $\mu$ l) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió después en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 24F (66,1 mg, 0,219 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6  $\mu$ m 60 Å Prep-Pak® (40 mmx100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (48,7 mg, 41 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,04 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  540,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 27

(7*R*)-*N*(2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A la solución del ejemplo 26 (43,7 mg, 0,081 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (3 M, 50  $\mu$ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (35,7 mg, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,41- 3,98 (m, 5H), 3,43 (h, J = 5,4 Hz, 2H), 1,69 (s, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  500,0 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 28

3-[3-ciclopropil-5-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de metilo

### Ejemplo 28A

3-[3-cloro-5-(2,2-dimetilpropanamido)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *terc*-butilo

Al ejemplo 24C (1,2 g, 5,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8,71 ml) se le añadió bis(quinolin-8-ilo) cobre (0,092 g, 0,261 mmol) y carbonato potásico (0,722 g, 5,23 mmol), seguido de 3-yodobenzoato de *terc*-butilo (2,066 g, 6,79 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 115 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una jeringa de 25 ml tapada con algodón. El filtrado se lavó con salmuera al 50 % (3x) y salmuera al 100 % y después se concentró. El residuo se purificó usando una columna de 40 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/heptanos durante 30 minutos para dar 1,10 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9,00 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

### Ejemplo 28B

3-[3-ciclopropil-5-(2,2-dimetilpropanamido)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *terc*-butilo

El ejemplo 28A (1,08 g, 2,66 mmol) y tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro (0,094 g, 0,266 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (24,19 ml) y se añadió *N*-metil-2-pirrolidiona (2,419 ml). La solución de color rojo brillante resultante se enfrió a <5 °C (baño de hielo) y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (6,65 ml, 6,65 mmol) gota a gota hasta que el color rojo se disipó a un caudal tal que la temperatura no excedió de 5 °C. La posterior adición del resto de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio se realizó a un caudal tal que el color negro oscuro resultante se disipó con la adición de cada gota. Se añadieron 0,2 equivalentes más de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio y después se añadió cloruro de amonio saturado (0,5 ml) para inactivar la reacción. Después se cargó la mezcla directamente sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluyendo con acetato de etilo al 0-30 %/heptanos durante 30 minutos para dar 780 mg (71 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm

9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,02 - 0,90 (m, 4H).

### Ejemplo 28C

5

3-(5-amino-3-ciclopropil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)benzoato de metilo

El ejemplo 28B (760 mg, 1,847 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió metóxido sódico (1,267 ml, 5,54 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se acidificó con cloruro de acetilo (0,657 ml, 9,23 mmol) en metanol (3 ml) y el calentamiento continuó durante 15 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó después directamente sobre una columna de sílice de 25 g y eluyendo con acetato de etilo al 20-70 %/heptanos durante 20 minutos para dar 410 mg (78 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H).

15

### Ejemplo 28D

20

3-[3-ciclopropil-5-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoato de metilo

25

El producto del ejemplo 3B (35,4 mg, 0,137 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 28C (42,2 mg, 0,148 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa sobre una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (25,9 mg, 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 2H), 0,80 (ddd, J = 6,6, 5,1, 3,7 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 526,1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

### Ejemplo 29

35

Ácido 3-[3-ciclopropil-5-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoico

40

El producto del ejemplo 28D (22,9 mg, 0,044 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (9,0 mg, 90 % de pureza, 0,063 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (14,8 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,96 (dt, J = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 0,85 - 0,70 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 512,1 (M+H)<sup>+</sup>.

45

### Ejemplo 30

50

Ácido 4-{3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il}benzoico

### Ejemplo 30A

55

*N*-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-carboxamida

60

Al ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (2,0453 g, 8,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,56 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*d*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio (HATU, 3,700 g, 9,73 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió el ejemplo 24A (1,429 g, 8,71 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (4,71 ml, 33,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con 400 ml de *tert*-butil metil éter. La capa acuosa se eliminó y la fracción orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La solución de reacción se adsorbió sobre gel de sílice (5 g) y se purificó usando un cartucho de 150 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de

65

etilo al 5-100 %/heptanos para dar el compuesto del título (0,752 g, 1,937 mmol, 22,94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 1,60 (c, J = 4,1 Hz, 2H), 1,36 (c, J = 4,1 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 30B

*N*-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-carboxamida

Una solución del ejemplo 30A (0,742 g, 1,912 mmol) en ácido acético (4,0 ml) se agitó a 120 °C durante 4 horas. El volumen se redujo a la mitad al vacío y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. Se añadió *tert*-butil metil éter (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con más *tert*-butil metil éter (10 ml). El filtrado y el lavado se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,569 g, 1,539 mmol, 81 % de rendimiento), el isómero principal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 1,57 (c, J = 4,1 Hz, 2H), 1,31 (c, J = 4,1 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 368 (M-H)<sup>-</sup>. Regioquímica confirmada mediante cristalografía de rayos X de molécula pequeña.

### Ejemplo 30C

20 4-(5-amino-3-cloro-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)benzoato de *tert*-butilo

Una mezcla del ejemplo 30B (0,507 g, 1,371 mmol), bis(quinolin-8-iloxi)cobre (0,034 g, 0,096 mmol), carbonato potásico (0,227 g, 1,646 mmol) y 4-yodobenzoato de *tert*-butilo (0,443 ml, 1,646 mmol) se suspendió en *N,N*-dimetilformamida (2,74 ml) en un recipiente de centelleo de 20 ml cerrado herméticamente. El contenido del recipiente se calentó a 120 °C en un bloque de calentamiento durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de cloruro de amonio y después se filtró. El filtrado se cromatografió usando un cartucho de 40 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-100 %/heptanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título (88 mg, 0,273 mmol, 19,94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30D

35 4-{3-cloro-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il}benzoato de *tert*-butilo

A una solución del ejemplo 1E (59,3 mg, 0,230 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (80 µl, 0,914 mmol) en 0,3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una solución del ejemplo 30C (88 mg, 0,273 mmol) y piridina (177 µl, 2,188 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-100 %/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30E

50 4-{3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il}benzoato de *tert*-butilo

Una mezcla del ejemplo 30D (49 mg, 0,087 mmol) y tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro (1,540 mg, 4,36 µmol) en tetrahidrofurano (800 µl) y *N*-metil-2-pirrolidinona (80 µl) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (218 µl, 0,218 mmol). La reacción se volvió negra y después se desvaneció a pardo amarillento claro. Se añadieron 40 µl más de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más en el baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio saturado (3 gotas) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se combinó después con gel de sílice (1 g) y se concentró. El material en bruto se absorbió sobre gel de sílice (1 g) y se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-40 % de *tert*-butil metil éter/heptanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título (30 mg, 0,053 mmol, 60,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,97 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 0,88 - 0,82 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>.

### 65 Ejemplo 30F

Ácido 4-{3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico

5 A una suspensión del ejemplo 30E (28 mg, 0,049 mmol) en acetonitrilo (216  $\mu$ l) se le añadió ácido clorhídrico (6 M, 108  $\mu$ l). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó usando un cartucho de 4 g de gel de sílice, eluyendo con un sistema disolvente 3:1:4 de acetato de etilo:etanol:heptanos para dar el compuesto del título (21 mg, 0,041 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,04 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 0,96 (dt, J = 8,5, 3,2 Hz, 2H), 0,85 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31

15 Ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico

### Ejemplo 31A

20 4-[3-cloro-5-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *tert*-butilo

25 A una solución del ejemplo 3A (50,6 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,280 ml, 0,559 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió después en diclorometano (0,5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una solución del ejemplo 30C (60 mg, 0,186 mmol) y piridina (0,121 ml, 1,492 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de 7 horas, la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-100 %/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (48 mg, 0,085 mmol, 45,8 % de rendimiento).  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,11 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 562 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31B

35 4-[3-ciclopropil-5-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *tert*-butilo

40 Una mezcla del ejemplo 31A (49 mg, 0,087 mmol) y tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro (1,540 mg, 4,36  $\mu$ mol) en tetrahydrofurano (800  $\mu$ l) y *N*-metil-2-pirrolidinona (80  $\mu$ l) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en tetrahydrofurano (218  $\mu$ l, 0,218 mmol) gota a gota. La reacción se volvió de color negro, después se desvaneció a un color pardo amarillento claro. Se añadieron 40  $\mu$ l más de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más en el baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio saturado (3 gotas) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice (1 g). El material en bruto absorbido sobre el gel de sílice se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-40 % de *tert*-butil metil éter/heptanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título (14 mg, 0,025 mmol, 28,3 % de rendimiento).  
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,99 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,03 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,83 - 0,79 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 568 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31C

50 Ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico

55 A una suspensión del ejemplo 31B (14 mg, 0,025 mmol) en acetonitrilo (108  $\mu$ l) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (54,1  $\mu$ l). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 7 horas y después la solución se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó usando un cartucho de 4 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter, después acetato de etilo para dar el compuesto del título (7,5 mg, 0,015 mmol, 59,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,13 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,04 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,96 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 2H), 0,84 - 0,79 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32

65 Ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico

**Ejemplo 32A**

5 4-[3-cloro-5-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *terc*-butilo

10 A una solución del ejemplo 3B (50,6 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,280 ml, 0,559 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió después en diclorometano (0,5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una solución del ejemplo 30C (60 mg, 0,186 mmol) y piridina (0,121 ml, 1,492 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de 5 horas, los volátiles se eliminaron en una corriente de nitrógeno y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-100 %/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (45 mg, 0,080 mmol, 42,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 562 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32B**

20 4-[3-ciclopropil-5-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoato de *terc*-butilo

25 Una mezcla del ejemplo 32A (43 mg, 0,077 mmol) y tris(((*Z*)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro (2,2 mg, 6,23 μmol) en tetrahidrofurano (800 μl) y *N*-metil-2-pirrolidinona (80 μl) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (191 μl, 0,191 mmol) gota a gota. La reacción se volvió de color negro, después se desvaneció a un color pardo amarillento claro. Se añadieron 40 μl más del bromuro de ciclopropilmagnesio y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más en el baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio saturado (3 gotas) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se adsorbió después sobre gel de sílice con eliminación del disolvente. El material en bruto adsorbido sobre gel de sílice se cromatografió usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-40 % de *terc*-butil metil éter/heptanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título (18 mg, 0,032 mmol, 41,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,03 (tt, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,83 - 0,78 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 568 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32C**

40 Ácido 4-[3-ciclopropil-5-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]benzoico

45 A una suspensión del ejemplo 32B (15 mg, 0,026 mmol) en acetonitrilo (116 μl) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (58,0 μl). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 7 horas. Los volátiles se eliminaron en una corriente de nitrógeno y el residuo resultante se purificó usando un cartucho de 4 g de gel de sílice eluido primero con *terc*-butil metil éter y después con acetato de etilo para dar el compuesto del título (8,8 mg, 0,017 mmol, 65,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,13 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,02 (tt, *J* = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,79 (ddd, *J* = 6,4, 4,8, 3,4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33**

55 4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo y 4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

**Ejemplo 33A**

3-(1-hidroxibut-3-en-1-il)benzoato de metilo

60 Se añadió 3-formilbenzoato de metilo (2,64 g, 16,08 mmol) a H<sub>2</sub>O (40 ml) que contenía yoduro potásico (8,01 g, 48,2 mmol), cloruro estannoso (4,57 g, 24,12 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (2,087 ml, 24,12 mmol). Se añadió cloruro de amonio (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de 50 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 5-30 %, dio el compuesto del título (3,0 g, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H),

5,20 - 5,16 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,80 (dd,  $J = 7,8, 5,0$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,59 - 2,45 (m, 2H), 2,23 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H).

### Ejemplo 33B

5

*rac*-3-[(2R,4S,6S)-4-hidroxi-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

Al 3-(1-hidroxi-3-en-1-il)benzoato de metilo (1,856 g, 9,0 mmol) del ejemplo 33A en benceno (15 ml) se le añadió benzaldehído (1,9 ml, 18,00 mmol) y ácido acético (1,65 ml, 28,8 mmol) seguido de la adición de dietileterato de trifluoro de boro (2,25 ml, 20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) al medio de reacción seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El intermedio acetilado, 3-[4-(acetiloxi)-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-il]benzoato de metilo, obtenido en esta reacción se disolvió en CH<sub>3</sub>OH (10 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y después se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con acetato de etilo en heptano (5-30 %) dio el compuesto del título (865 mg, 30,7 % de rendimiento). MS (APCI+)  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33C

20

*rac*-3-[(2R,6S)-4-oxo-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

Al ejemplo 33B (860 mg, 2,75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (593 mg, 2,75 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de 25 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano (5-20 %) proporcionó el compuesto del título (820 mg, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,12 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,00 (dt,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,67 (dt,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 4,88 (ddd,  $J = 14,9, 10,6, 3,8$  Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,82 - 2,64 (m, 4H).

### Ejemplo 33D

35

*rac*-3-[(2R,6S)-4-(metoxiimino)-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla del ejemplo 33C (800 mg, 2,58 mmol), acetato sódico (423 mg, 5,16 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (431 mg, 5,16 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (625 mg, 71,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,12 (c,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,98 (dt,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,68 (ddt,  $J = 12,3, 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,46 (tt,  $J = 7,5, 4,2$  Hz, 3H), 7,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 4,69 (dddd,  $J = 32,8, 14,9, 11,6, 2,7$  Hz, 2H), 3,93 (d,  $J = 2,3$  Hz, 3H), 3,90 (d,  $J = 1,7$  Hz, 3H), 3,57 (ddt,  $J = 14,5, 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 2,72 (ddt,  $J = 14,1, 4,1, 2,0$  Hz, 1H), 2,43 (ddd,  $J = 14,0, 11,6, 8,0$  Hz, 1H), 2,08 (dt,  $J = 14,6, 11,2$  Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  399,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33E

45

*rac*-3-[(2R,4R,6S)-4-amino-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo y

### Ejemplo 33F

50

*rac*-3-[(2R,4S,6S)-4-amino-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

A una solución del ejemplo 33D (500 mg, 1,473 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (10 ml) se le añadió níquel Raney® 2800, suspensión acuosa (1,5 g) en una botella de 100 ml a presión. La mezcla se cargó con 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre 100 g gel de sílice, eluyendo con CH<sub>3</sub>OH en acetato de etilo, con un gradiente del 0-15 % proporcionó la primera fracción eluyente (125 mg, 0,401 mmol, 27,2 % de rendimiento) que contenía *rac*-3-[(2R,4R,6S)-4-amino-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo (Ejemplo 33E). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,08 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,93 (dt,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,66 (dt,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,34 (dd,  $J = 8,4, 6,9$  Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,19 - 5,03 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (c,  $J = 4,7, 3,3$  Hz, 1H), 1,95 (ct,  $J = 7,0, 3,1$  Hz, 4H); MS (ESI+)  $m/z = 311,9$  (M+H)<sup>+</sup>. La segunda fracción eluyente (242 mg, 0,777 mmol, 52,8 % de rendimiento) contenía *rac*-3-[(2R,4S,6S)-4-amino-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo (Ejemplo 33F). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,07 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,94 (dt,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,65 (dt,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,60 (ddd,  $J = 16,3, 11,4, 2,0$  Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,28 (tt,  $J = 11,3, 4,2$  Hz, 1H), 2,20 (dtt,  $J = 12,7, 4,1, 2,0$  Hz, 2H), 1,46 (dtd,  $J = 13,0, 11,3, 7,9$  Hz, 2H); MS(ESI+)  $m/z = 312$



(M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33G

- 5 4-[(2R,4S,6S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo y 4-[(2S,4R,6R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo

10 Al Ejemplo 3B (99 mg, 0,385 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio (HATU, 220 mg, 0,578 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió el ejemplo 33F (120 mg, 0,385 mmol) seguido de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,269 ml, 1,542 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. La mezcla se cargó sobre un cartucho de 24 g de gel de sílice directamente sin tratamiento y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 5-40 %/heptano para producir los compuestos del título (165 mg, 0,299 mmol, 78 % de rendimiento);  
15 MS (ESI-) *m/z* 550 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 34

- 20 Ácido 4-[(2R,4S,6S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2S,4R,6R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico

25 Al ejemplo 33G (140 mg, 0,254 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso 2 N (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (2 ml) al residuo y el pH se ajustó a 1~2 con HCl 2 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 50 °C para producir la mezcla de los compuestos del título (112 mg, 0,208 mmol, 82 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,08 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,29 (ddd, J = 7,3, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 11,3, 2,3 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 12,0, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 9,2, 1,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,36 (dq, J = 18,3, 11,9, 6,2 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 536 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 35

- 35 Ácido 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,(5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-il]benzoico

### Ejemplo 35A

40 4-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)butanoato de etilo A una solución de 5-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol (9,9 g, 41,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos, 0,343 g, 0,835 mmol) y acetato de paladio (II) (0,094 g, 0,418 mmol). Una solución 0,5 M de bromuro de 4-etoxi-4-oxobutencilcinc en tetrahidrofurano (100 ml, 50,1 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se advirtió una ligera exotermia de 22 °C a 42 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución 1 N de HCl.  
45 La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-10 %/heptanos para dar el compuesto del título (8,96 g, 79 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,95 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,84 6,95 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

### Ejemplo 35B

4-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilbutanoato de etilo

55 A una solución fría (-78 °C) de diisopropilamina (5,85 ml, 41,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución 2,5 M de *N*-butilitio en hexano (15,11 ml, 37,8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20 minutos. Una solución del ejemplo 35A (8,94 g, 32,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se añadió yodometano (6,16 ml, 99 mmol) a la mezcla de reacción en una porción y el matraz se dejó calentar  
60 a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g eluyendo con diclorometano al 0-25 %/heptano para proporcionar el compuesto del título (7,78 g, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19 1,24 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 1,78 (m, 1H), 1,95 2,07 (m, 1H), 2,47 (dq, J = 8,1, 7,0, 5,9 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J = 9,1, 6,8, 2,6 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,87 6,91 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

**Ejemplo 35C**

4-(6-bromo-2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilbutanoato de etilo

5 A una solución del ejemplo 35B (7,76 g, 27,1 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (5,31 g, 29,8 mmol) y cloruro de hierro (III) (1,319 g, 8,13 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó después por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g de gel de sílice eluyendo con diclorometano al 0-20 %/heptanos para proporcionar el compuesto del título (9,33 g, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67 1,77 (m, 1H), 1,91 2,02 (m, 1H), 2,52 (dq, J = 8,0, 7,0, 5,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

**15 Ejemplo 35D**

4-(6-bromo-2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilbutanal

20 A una solución en frío (-78 °C) del ejemplo 35C (2,5 g, 6,85 mmol) en hexanos (25 ml) se le añadió una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (7,19 ml, 7,19 mmol) gota a gota durante 1 hora, manteniendo la temperatura < -70 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas más. Se añadió metanol (2,5 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, manteniendo la temperatura < -70 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con hexanos. El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 80 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-10 %/heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,863 g, 39 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,62 1,73 (m, 1H), 1,97 2,10 (m, 1H), 2,45 (cd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 2,76 2,80 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 9,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

**30 Ejemplo 35E**

2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído

35 Un tubo de microondas con una barra de agitación magnética se cargó con acetato de paladio (II) (0,030 g, 0,133 mmol), (*R*)-(+)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-2-oxazolona (0,099 g, 0,266 mmol) y carbonato de cesio (1,040 g, 3,19 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución del ejemplo 35D (0,8538 g, 2,66 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,00 ml) a la mezcla de reacción y se roció con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 80 °C durante 43 horas. La mezcla de reacción se diluyó con *tert*-butil metil éter y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 40 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-25 %/heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,489 g, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (s, 3H), 2,01 (dt, J = 13,1, 8,0 Hz, 1H), 2,59 2,71 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H).

**45 Ejemplo 35F**

Ácido 2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico

50 A una solución del ejemplo 35E (0,4814 g, 2,004 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución 2,0 M de 2-metil-2-buteno en tetrahidrofurano (30,1 ml, 60,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno y después se añadió una solución de dihidrogenofosfato de sodio (1,683 g, 14,03 mmol) en agua (5 ml), seguido de la adición de una solución de clorito de sodio (1,813 g, 20,04 mmol) en agua (5 ml). El recipiente que contenía clorito de sodio se lavó con agua (3 ml) y la solución de lavado se añadió a la mezcla de reacción, dando como resultado una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo claro a casi incoloro durante este periodo. La mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y solución 1 N de NaOH. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,412 g, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,56 (s, 3H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 2,76 (dddd, J = 13,0, 8,4, 4,5, 1,1 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 15,8, 8,6, 4,5 Hz, 1H), 3,05 (dt, J = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 255 (M-H).

**Ejemplo 35G**

65 3-((2*R*,4*R*)-4-((2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirran-2-il) benzoato de metilo

A una solución del producto del ejemplo 35F (0,055 g, 0,216 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilén]-*N*-metilmetanamio (HATU, 0,123 g, 0,324 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto del ejemplo 21C (0,069 g, 0,216 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,151 ml, 0,863 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y agua. La fracción orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con *tert*-butil metil éter al 15-70 %/heptanos para dar el compuesto del título (0,0448 g, 40 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,56 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 13,2, 11,2 Hz, 1H), 2,04 2,20 (m, 1H), 2,49 2,63 (m, 1H), 2,68 (ddd, J = 12,7, 7,8, 4,6 Hz, 1H), 2,84 3,08 (m, 2H), 3,94 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 5,26 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,53 (td, J = 10,4, 9,8, 6,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,90 7,00 (m, 3H), 7,00 7,10 (m, 1H), 7,20 (dddd, J = 8,1, 7,2, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 7,66 (m, 1H), 8,01 (tt, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 520 (M-H).

### 15 Ejemplo 35H

Ácido 3-((2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoico

20 El producto del ejemplo 35G (0,042 g, 0,081 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (0,012 g, 0,097 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitaron a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y agua. La capa acuosa se separó y después se acidificó con solución concentrada de ácido clorhídrico. La capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0298 g, 73 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19 1,37 (m, 2H), 1,61 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 1,87 (dt, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 2,05 2,26 (m, 1H), 2,54 2,79 (m, 2H), 2,84 3,13 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 5,60 (tt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 6,88 7,12 (m, 5H), 7,17 7,27 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (tt, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 8,20 8,32 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* 506 (M-H).

### 30 Ejemplo 36

Ácido 2'-metil-5'-[(6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico

### Ejemplo 36A

35 7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-ona

A una solución de 4,5-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (964 mg, 5,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (19 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,04 g, 6,25 mmol) y bromoclorometano (0,39 ml, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 145 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa al 4 % de cloruro de litio. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,08 - 3,04 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 2H).

### Ejemplo 36B

7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonitrilo

50 A una suspensión en agitación del ejemplo 36A (988 mg, 5,61 mmol) y 1-((isocianometil)sulfonyl)-4-metilbenceno (1,2 g, 6,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (19 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió una solución templada de *tert*-butóxido de potasio (1,26 g, 11,2 mmol) en *tert*-butanol (7,5 ml) gota a gota durante aproximadamente 10 minutos. La agitación continuó con refrigeración durante otros 15 minutos, después de que se retirara el baño de hielo. Después de 95 minutos más, se añadió cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice Biotage® SNAP de 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 - 13 % en iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 4,5, 8,6, 16,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (ddd, J = 7,9, 12,8, 16,3 Hz, 1H).

### Ejemplo 36C

6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonitrilo

65 A una solución en agitación del ejemplo 36B en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se enfrió a -60 °C con un baño de acetona-hielo seco, se le añadió una solución de *n*-butillitio en hexanos (1,2 ml, 3,1 mmol, 2,5 M). La solución se agitó

durante 5 minutos más a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual el baño de acetona-hielo seco se cambió por un baño de hielo a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió yoduro de metilo (0,196 ml, 3,1 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,85 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

### Ejemplo 36D

10 Ácido 6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carboxílico

Una suspensión del ejemplo 36C y solución 4 N de hidróxido sódico (3 ml, 12 mmol) en metanol (3 ml) se agitó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 19 horas. Se añadieron agua y diclorometano a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 y se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (dd,  $J = 1,4, 6,6$  Hz, 2H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).

### Ejemplo 36E

20 5'-amino-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,00 g, 19,8 mmol) y 3-bromobenzoato de *terc*-butilo (5,08 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (110 ml) y agua (30 ml) se desgasificó en una corriente de  $\text{N}_2$  durante 40 minutos. Se añadieron carbonato potásico (13,7 g, 99 mmol) y complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (816 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 7 horas. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y esta se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice Biotage® SNAP de 340 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 - 25 % en iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 3,60 (s ancho, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

### Ejemplo 36F

35 Ácido 2'-metil-5'-[(6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico

A una solución del ejemplo 36D (72 mg, 0,33 mmol) y el ejemplo 36E (93 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2,2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,174 ml, 1 mmol) y hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*d*]piridin-1-ilmetil]-*N*-metilmetanaminio (188 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 17 horas. Se añadieron diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de que se concentrara la mezcla. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna Waters Sunfire™ C18 (150 x 19 mm id, 10  $\mu\text{m}$ ) eluída usando un gradiente de aproximadamente acetonitrilo al 20-80 % en ácido fórmico acuoso al 0,1 % a un caudal de 20 ml/minuto con un tiempo total de ejecución de 28 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,49 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,98 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (ddd,  $J = 6,4, 8,0, 12,5$  Hz, 1H), 1,51 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

55 Ácido 2'-metil-5'-[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico

El ejemplo 36F (70 mg, 0,163 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y se cromatografió mediante cromatografía de fluidos supercríticos usando un circuito apilador de 5 ml. Se realizaron 47 inyecciones usando una columna quiral de amilosa C YMC (21 x 250 mm, 5 micrómetros), eluyendo con etanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en  $\text{CO}_2$ , a un caudal de 100 ml/minuto, 12.000 kPa (120 bar) y  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  para producir la primera fracción de elución que contenía el compuesto del título en forma de la sal parcial de dietilamina. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9,10 (s ancho, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (dd,  $J = 2,3, 8,3$  Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,98 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 3.5H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (ddd,  $J = 6,3, 8,1, 12,6$  Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,3$  Hz, 4,5H); MS (ESI)  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 38**

Ácido 2'-metil-5'-[[6S]-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico

5 El ejemplo 36F (70 mg, 0,163 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos usando un circuito apilador de 5 ml. Se realizaron 47 inyecciones usando una columna quiral de amilosa C YMC (21 x 250 mm, 5 micrómetros), eluyendo con etanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO<sub>2</sub>, a un caudal de 100 ml/minuto, 12.000 kPa (120 bar) y 40 °C para producir la segunda fracción de elución que contenía el compuesto del título en forma de la sal parcial de dietilamina. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,10 (s ancho, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 3,5H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (ddd, J = 6,3, 8,1, 12,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 4,5H); MS (ESI) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 39**

Ácido 4-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-e][1,3]benzodioxol-6-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico

**20 Ejemplo 39A**

2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-4-ol

25 Una solución de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (0,230 ml, 2,53 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se enfrió a < 70 °C y se añadió sec-butilitio (1,988 ml, 2,78 mmol) gota a gota a < -68 °C. Después de 2 horas, se añadió trimetil borato (0,339 ml, 3,04 mmol) a < -65 °C (exotérmico, adición gota a gota) y la mezcla se calentó después a temperatura ambiente. Se añadieron peróxido de hidrógeno (0,503 ml, 5,06 mmol) e hidróxido sodico (101 mg, 2,53 mmol) y después de 20 minutos, la temperatura de reacción se elevó hasta 50 °C durante 25 minutos más. Se añadió agua (2 ml) para dar una mezcla bifásica homogénea. La mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml).  
30 Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH 2 N (3 x 10 ml). Las fracciones acuosas combinadas se acidificaron con HCl 2 N (40 ml) y se extrajeron con *tert*-butil metil éter (150 ml). Esta fase orgánica se combinó con las fracciones orgánicas anteriores y las fracciones combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-50 %/heptanos para obtener el compuesto del título (364 mg, 2,091 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,84 (s a, 1H).  
35

**Ejemplo 39B**

2,2-difluoro-5,7-diiodo-2H-1,3-benzodioxol-4-ol

40 Una solución del ejemplo 39A (359 mg, 2,062 mmol) en metanol (3,6 ml) se enfrió a < 5 °C y se añadieron *N,N* diisopropiletilamina (0,396 ml, 2,268 mmol) y monoclورو de yodo (0,103 ml, 2,062 mmol) (gota a gota a < 5 °C). Después de 30 minutos la reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se repartió entre agua (10 ml) y *tert*-butil metil éter (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-20 %/heptanos para dar el compuesto del título (355 mg, 0,834 mmol, 40 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,55 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).  
45

**Ejemplo 39C**

2,2-difluoro-5-yodo-2H-1,3-benzodioxol-4-ol

50 Una solución del ejemplo 39B (342 mg, 0,803 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml) se enfrió a 10 °C y se añadió hidruro sodico (32,1 mg, 60 % en peso, 0,803 mmol) a < 20 °C. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta < -75 °C y se añadió n-butilitio (0,321 ml, 2,5 M, 0,803 mmol). Se añadió metanol (1 ml) después de 10 minutos a < -65 °C y después se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-20 %/heptanos para dar el compuesto del título (178 mg, 0,593 mmol, 74 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,33 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H).  
55  
60

**Ejemplo 39D**

2-[[[(2,2-difluoro-5-yodo-2H-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]metil]prop-2-enoato de etilo

65 Una solución del ejemplo 39C (404 mg, 1,597 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente y se

añadieron carbonato de cesio (780 mg, 2,395 mmol) y etil-2-(bromometil)acrilato (0,265 ml, 1,916 mmol) (exotermia a 26 °C). Después de 20 minutos, la mezcla se repartió entre *tert*-butil metil éter (30 ml) y agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con *tert*-butil metil éter al 0-10 %/heptanos) para obtener el compuesto del título (468 mg, 1,282 mmol, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,08 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,05 (t, *J* = 1,4 Hz, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

#### Ejemplo 39E

2,2-difluoro-6-metil-6,7-furo[2,3-*e*][1,3]benzodioxol-6-carboxilato de etilo

Una solución de 2-(((2,2-difluoro-5-yodobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)metil)acrilato de etilo (181 mg, 0,439 mmol), acetonitrilo (4,6 ml), tributilamina (0,230 ml, 0,966 mmol) y ácido fórmico (0,019 ml, 0,483 mmol) se agitó a temperatura ambiente con un rociado de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (9,86 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (*tert*-butil metil éter al 0-10 %/heptanos para dar el compuesto del título (42,2 mg, 0,147 mmol, 34 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 4,20 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,31 - 1,18 (m, 3H).

#### Ejemplo 39F

Ácido 2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*e*][1,3]benzodioxol-6-carboxílico

El producto del ejemplo 39E (40,3 mg, 0,141 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (41,2 mg, 90 % de pureza, 0,289 mmol) se disolvieron en tetrahydrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (28,0 mg, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,08 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 257 (M-H).

#### Ejemplo 39G

4-((2*R*,4*R*)-4-((2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*e*][1,3]benzodioxol-6-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoato de metilo

El producto del ejemplo 39F (21,4 mg, 0,083 mmol), el producto del ejemplo 15C (36,0 mg, 0,103 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (32,8 mg, 0,171 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (26,2 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 - 7,95 (m, 3H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 5,7 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 15,0, 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 0,5H), 6,92 (dd, *J* = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 0,5H), 6,58 - 6,43 (m, 2H), 5,47 - 5,28 (m, 2H), 5,19 (dd, *J* = 8,9, 4,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 3,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,26 - 1,97 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H); MS (ESI-) *m/z* 552,1 (M-H).

#### Ejemplo 39H

Ácido 4-((2*R*,4*R*)-4-((2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*e*][1,3]benzodioxol-6-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)benzoico

El producto del ejemplo 39G (22,9 mg, 0,041 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (34,5 mg, 90 % de pureza, 0,242 mmol) se disolvieron en tetrahydrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (16,1 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 5,5 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 15,3, 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,76 (m, 2H), 6,57 - 6,43 (m, 2H), 5,46 - 5,28 (m, 2H), 5,19 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,71 (d,

J = 2,3 Hz, 3H), 2,27 - 1,93 (m, 2H), 1,60 (d, J = 8,0 Hz, 3H); MS (ESI-) *m/z* 538,1 (M-H).

#### Ejemplo 40

- 5 3-{3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il}benzoato de metilo

El producto del ejemplo 1E (50,9 mg, 0,197 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80  $\mu$ l) y *N,N*-dimetilformamida (25  $\mu$ l) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 28C (54,9 mg, 0,192 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa sobre una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6  $\mu$ m 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (73,7 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,6, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,80 (ddd, J = 6,4, 5,0, 3,5 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 526 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

(7*S*)-*N*-(2-[[*(4R)*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3A (0,052 g, 0,2 mmol) en 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con DMF (0,025 ml, 0,320 mmol) y después gota a gota muy lentamente con cloruro de oxalilo (0,077 ml, 0,880 mmol). Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El exceso de cloruro de oxalilo se añadió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 ml), después el residuo se recogió en 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con piridina (0,485 ml, 6,00 mmol) y el producto del ejemplo 24F (0,060 g, 0,200 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6  $\mu$ m 60 Å Prep-Pak® (40 mmx100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,002, g, 2 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,34 (m, 3H), 4,14 (dd, J = 13,2, 5,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 540,1 (M-H).

#### Ejemplo 42

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-il]benzoico

#### Ejemplo 42A

Ácido (6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carboxílico

El ejemplo 36D (235 mg, 1,06 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se cromatografió por cromatografía de fluidos supercríticos. Se realizaron 12 inyecciones usando una columna de amilosa C YMC (21 x 250 mm, 5 micrómetros), metanol al 15 % en CO<sub>2</sub>, a un caudal de 100 ml/minuto, a 12.000 kPa (120 bar) y a 40 °C para producir la segunda fracción de elución que contenía el compuesto del título. La estereoquímica del compuesto se confirmó por análisis de rayos X. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 1,5, 6,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,53 (s, 3H); 89,2 % de pureza, 100 % de ee.

#### Ejemplo 42B

4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 42A (13,8 mg, 0,063 mmol), el producto del ejemplo 15C (27,7 mg, 0,079 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (37,1 mg, 0,194 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del

título (26,2 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,95 (c, J = 1,1 Hz, 2H), 5,44 - 5,27 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 42C**

Ácido 4-[(2R,4R)-7-metoxi-4-[(6,S)-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico

10

El producto del ejemplo 42B (18,3 mg, 0,035 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (17,5 mg, 90 % de pureza, 0,123 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (16,1 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,95 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,41 - 5,26 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,92 - 2,73 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 13,3, 8,3, 5,3 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,91 (ddd, J = 12,6, 8,2, 6,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H).); MS (ESI-) m/z 501 (M-H)<sup>-</sup>.

15

20

**Ejemplo 43**

25

Ácido 4-[(2R,4S,6R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2S,4R,6S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico

**Ejemplo 43A**

30

4-[(2R,6R)-6-metil-4-oxoxan-2-il]benzoato de *rac*-metilo

A una solución de 4-formilbenzoato de metilo (7,27 g, 44,3 mmol) en tolueno (100 ml) a -72 °C (internos) se le añadió dietileterato de trifluoro de boro (1,112 ml, 8,85 mmol). Después de 15 minutos, se añadió (E)-trimetil(penta-1,3-dien-2-iloxi)silano (6,92 g, 44,3 mmol) gota a gota en menos de 5 minutos. La agitación continuó a -65 °C (internos). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante una noche. A esta mezcla se le añadió HCl 1 M (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 36 horas. Las capas se repartieron en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recogió después en tetrahidrofurano (50 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutil amonio en THF (1 M, 20 ml, 20 mmol). Después de 2 horas la reacción se completó. La mezcla de reacción se repartió entre éter y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera secuencialmente, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con éter/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir el producto (10,99 g, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,28 (ddd, J = 11,7, 6,0, 2,5 Hz, 1H), 2,32 (ddd, J = 14,3, 2,7, 2,0 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 1,97 (ddd, J = 14,3, 11,8, 0,9 Hz, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS(ESI+) m/z = 266 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

35

40

45

**Ejemplo 43B**

4-[(2R,4S,6R)-4-amino-6-metiloxan-2-il]benzoato de *rac*-metilo

50

Al producto del ejemplo 43A (6,0 g, 19,33 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (4,84 g, 58,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y metanol (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (3,41 ml, 58,0 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (55 ml), a lo que se añadió Pt al 5 %/C húmedo (0,80 g, 1,685 mmol) en una botella a presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitó durante 16 horas a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió más Pt al 5 %/C húmedo (0,8 g, 1,685 mmol) y continuó la hidrogenación durante 16 horas. Se añadió más Pt al 5 %/C húmedo, (0,8 g, 1,685 mmol) y se hidrogenó durante otras 32 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto (4 g), se disolvió en *tert*-butil metil éter (10 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (8 ml) lentamente. El sólido de color blanco precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de la sal HCl (1,6 g, 29 %). MS(ESI+) m/z = 250 (M+H)<sup>+</sup>.

55

60

**Ejemplo 43C**

65

4-[(2R,4S,6R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoato de metilo y 4-[(2S,4R,6S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-



carbonil]amino}-6-metiloxan-2-il]benzoato de metilo

Al ejemplo 3B (50 mg, 0,194 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió HATU (110 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió el producto del ejemplo 43B (55,3 mg, 0,194 mmol), seguido de la adición de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,135 ml, 0,775 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. La mezcla se cargó sobre un cartucho de 24 g de gel de sílice directamente sin tratamiento y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 5-40 % para producir el compuesto del título (70 mg, 0,143 mmol, 73,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 6,83 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 15,9, 9,2 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 4,15 (tdt, J = 12,2, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,71 (tdd, J = 10,1, 5,4, 3,1 Hz, 1H), 2,12 (dddd, J = 13,8, 12,0, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 1,95 (dtd, J = 11,9, 4,2, 1,9 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,33 - 1,24 (m, 3H), 1,22 - 0,98 (m, 2H). MS(ESI<sup>-</sup>): *m/z* = 488 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 43D

Ácido 4-[(2R,4S,6R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2S,4R,6S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico

Al ejemplo 43C (55 mg, 0,112 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (16,15 mg, 0,674 mmol) en agua (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua (2 ml). El pH se ajustó a 1~2 con la adición de HCl 2 N. El sólido de color blanco precipitado se recogió por filtración y se secó al horno hasta el compuesto del título (41 mg, 0,086 mmol, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 - 7,99 (m, 2H), 7,52 - 7,33 (m, 2H), 6,84 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 16,1, 9,2 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 4,17 (tdt, J = 12,0, 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,72 (ddt, J = 11,0, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 2,15 (dtd, J = 12,5, 4,3, 1,9 Hz, 1H), 1,95 (ddc, J = 11,2, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,29 (dd, J = 6,2, 5,1 Hz, 3H), 1,23 - 1,03 (m, 2H); MS(ESI<sup>-</sup>): *m/z* = 474 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 44

Ácido 4-[(2R,4S,6S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico

La mezcla diastereomérica del producto del ejemplo 34 (104 mg, 193 mmol) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Whelk-O1 (S,S) 21 x 250 mm, 5 micrómetros, eluyendo con metanol al 5-30 %/CO<sub>2</sub>, a un caudal de 3 ml/minuto durante 10 minutos y a 15.000 kPa (150 bar), para producir el primer diastereómero de elución que contenía el compuesto del título (24 mg, 0,045 mmol, 17,59 % de rendimiento). La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 2H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 2,18 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,33 (td, J = 22,8, 21,5, 10,5 Hz, 2H), (ESI<sup>-</sup>): *m/z* = 536 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 45

Ácido 4-[(2S,4R,6R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico

La mezcla diastereomérica del producto del ejemplo 34 (104 mg, 193 mmol) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Whelk-O1 (S,S) 21 x 250 mm, 5 micrómetros, eluyendo con metanol al 5-30 %/CO<sub>2</sub>, a un caudal de 3 ml/minuto durante 10 minutos y a 15.000 kPa (150 bar), para producir el segundo diastereómero de elución que contenía el compuesto del título (25 mg, 0,047 mmol, 18,32 % de rendimiento). La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,03 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,32 - 2,04 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,32 (p, J = 14,0, 13,2 Hz, 3H); (ESI<sup>-</sup>): *m/z* = 536 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 46

Ácido 4-[(2R,4R)-7-metoxi-4-[[[(6R)-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico

#### Ejemplo 46A

Ácido (6R)-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carboxílico

El ejemplo 36D (235 mg, 1,06 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se purificó por cromatografía de fluidos

supercríticos. Se realizaron 12 inyecciones usando una columna de amilosa C YMC (21 x 250 mm, 5 micrómetros), metanol al 15 % en CO<sub>2</sub>, a un caudal de 100 ml/minuto, a 12.000 kPa (120 bar) y a 40 °C para producir el primer enantiómero de elución que contenía el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 1,4, 6,7 Hz, 2H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,53 (s, 3H); 95,9 % de pureza, 100 % de ee.

#### Ejemplo 46B

4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 46A (17,8 mg, 0,079 mmol), el producto del ejemplo 15C (29,7 mg, 0,085 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (28,4 mg, 0,148 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (20,7 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,68 (m, 3H), 6,50 - 6,39 (m, 2H), 6,00 - 5,92 (m, 2H), 5,35 (ddt, J = 26,4, 10,1, 4,3 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,69 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,93 - 2,73 (m, 2H), 2,66 (ddd, J = 12,9, 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 514 (M-H).

#### Ejemplo 46C

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 46B (20,7 mg, 0,040 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (17,5 mg, 90 % de pureza, 0,123 mmol) se disolvieron en tetrahydrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (12,1 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,97 (s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 3H), 6,46 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 2H), 5,38 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 5,35 - 5,27 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,66 (ddd, J = 12,8, 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 12,9, 6,2, 2,2 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,91 (ddd, J = 12,5, 8,3, 7,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 501 (M-H).

#### Ejemplo 47

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoico

#### Ejemplo 47A

(2*S*)-2-amino-*N*-(2,4,6-trimetilbencen-1-sulfonil)propanamida

En atmósfera de nitrógeno seco, a una solución en agitación de 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (16,4 g, 82 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (17,13 g, 91 mmol), dimetilaminopiridina (11,06 g, 91 mmol) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (31,6 g, 165 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de repartir entre acetato de etilo (500 ml) y HCl acuoso (1 M, 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera semi saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio (1-oxo-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (26,5 g, 71,5 mmol, 87 % de rendimiento). En atmósfera de nitrógeno seco, a una solución en agitación de (1-oxo-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (6,14 g, 16,57 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se neutralizó con NH<sub>4</sub>OH. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (4,2 g, 94 %): RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,06 (s, 2H), 3,96 (c, J = 7,2 1H), 2,69 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 3H); CL-EM: MS (M+1) = 271.

#### Ejemplo 47B

## 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)benzoato de metilo

En atmósfera de nitrógeno seco, a una solución en agitación de 1-(2-aminofenil)etanona (15 g, 111 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió 4-formilbenzoato de metilo (18,22 g, 111 mmol) y el producto del ejemplo 47A (6,00 g, 22,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 72 horas antes de repartir entre acetato de etilo (500 ml) y HCl acuoso (1 M, 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera semi saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo =1/5) para producir el compuesto del título (16 g, 51,3 %): LC-MS:(M+1)=282.

**Ejemplo 47C**

## 4-[(4Z)-4-(hidroxiimino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoato de metilo

A una solución del producto del ejemplo 47B (5 g, 17,77 mmol) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,71 g, 53,3 mmol) y acetato sódico (4,37 g, 53,3 mmol) en metanol (50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La suspensión se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con NaCl saturado (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró a través de un embudo Büchner y se concentró para dar el compuesto del título (5,2 g, 99 %). LC/MS (M+1)=297.

**Ejemplo 47D***rel* 4-((2R,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del ejemplo 47C (5,27 g, 17,78 mmol) en NH<sub>3</sub>-metanol (50 ml) se trató con níquel Raney (1,044 g, 17,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en 506,625 kPa (5 atmósferas) de H<sub>2</sub> durante 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para dar la mezcla racémica del compuesto del título (4,0 g, 80 %). CL-EM: MS (M+1-NH<sub>2</sub>)=265. La mezcla racémica se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna CHIRALPAK OD-H (21 x 250 mm, 5 micrómetros), con la muestra a una concentración de 25 mg/ml en metanol con un codisolvente de metanol proporcionó el primer isómero de elución que contenía el compuesto del título (220 mg, 3,96 %). La estereoquímica se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,11 (d, J = 8,4, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 2H), 7,49 (d, J = 7,6 1H), 7,31 (t, J = 7,6, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 1H), 7,01 (t, J = 8,4, 1H), 4,94~4,92 (m, 1H), 4,79 (dd, J<sub>1</sub>=12, J<sub>2</sub>=2,0, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66~2,60 (m, 1H), 2,32 (c, J = 12, 1H). LC/MS: MS (M+1-17) = 266.

**Ejemplo 47E***rel* 4-[(2S,4S)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto racémico del ejemplo 47D se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna CHIRALPAK OD-H (21 x 250 mm, 5 micrómetros), con la muestra a una concentración de 25 mg/ml en metanol con un codisolvente de metanol, produciendo el segundo isómero de elución que contenía el compuesto del título (300 mg, 5,41 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,05 (d, J = 8,4, 2H), 7,68 (d, J = 8,4, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 1H), 7,23 (t, J = 7,6, 1H), 6,94~6,87 (m, 2H), 4,90~4,85 (m, 1H), 4,71 (dd, J<sub>1</sub>=12, J<sub>2</sub>=2,0, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75~2,52 (m, 1H), 2,17 (c, J = 12, 1H). LC/MS: MS (M+1-17) = 266.

**Ejemplo 47F**

## 4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoato de metilo

A una solución del producto del ejemplo 3B (20 mg, 0,077 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio (HATU, 41,2 mg, 0,108 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto del ejemplo 47D (30,3 mg, 0,077 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición de trietilamina (0,065 ml, 0,465 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido de la adición de agua (3 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (38 mg, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96 (dd, J = 8,4, 3,3 Hz, 3H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,97 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,57 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,28 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,94 (dd, J = 22,7, 12,5 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 523 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47G**

Ácido 4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-

## tetrahydroquinolin-2-il]benzoico

A una solución del producto del ejemplo 47F (52 mg, 0,103 mmol) en etanol (0,4 ml)/tetrahydrofurano (0,3 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 N (0,113 ml, 0,226 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se sometió a ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con 0,36 ml de HCl 1 N, seguido de la adición de 15 ml de agua, se extrajo con 25 ml de diclorometano y se concentró. El material en bruto se purificó con un cartucho de 4 g de gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-10 %/diclorometano durante 20 minutos para dar el compuesto del título (36 mg, 71,2 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,49 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,22 (ddt, J = 10,8, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 1H), 1,04 - 0,94 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 507 (M-H).

**Ejemplo 48**

Ácido 4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoico

**Ejemplo 48A**

4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoato de metilo

A una solución del producto del ejemplo 3B (30,9 mg, 0,125 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*d*]piridin-1-ilmetilén]-*N*-metilmetanaminio (HATU, 67,9 mg, 0,179 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto del ejemplo 47E (50 mg, 0,128 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición de trietilamina (0,107 ml, 0,766 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido de la adición de agua (3 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (54 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,53 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,32 - 5,17 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,39 - 1,31 (m, 1H), 1,09 - 0,96 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 507 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48B**

Ácido 4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il]benzoico

A una solución del producto del ejemplo 48A (48 mg, 0,095 mmol) en etanol (0,4 ml)/tetrahydrofurano (0,3 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 N (0,095 ml, 0,190 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se sometió a ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con 0,3 ml de HCl 1 N, seguido de la adición de agua (15 ml). La mezcla se extrajo con 25 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentró y el material en bruto se purificó con un cartucho de 4 g de gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-10 %/diclorometano durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 81 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,51 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,24 (td, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,36 - 1,29 (m, 1H), 1,06 - 0,96 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 491 (M-H).

**Ejemplo 49**

Ácido 4-[(2R,4R)-4-[[[(5R)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il]benzoico

**Ejemplo 49A**

4-[(2R,4R)-4-[[[(5R)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 35F (57,6 mg, 0,225 mmol), el producto del ejemplo 15C (90,5 mg, 0,259 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (86,4 mg, 0,451 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el

- residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (52,6 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 0H), 6,77 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 0H), 6,49 - 6,40 (m, 2H), 5,46 - 5,27 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,98 - 2,80 (m, 2H), 2,60 (ddd, J = 12,8, 8,0, 5,1 Hz, 1H), 2,23 - 1,90 (m, 3H), 1,48 (d, J = 3,1 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 550 (M-H)<sup>-</sup>.
- 5 **Ejemplo 49B**
- Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5R)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]benzoico
- 15 El producto del ejemplo 49A (48,1 mg, 0,087 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (27,0 mg, 90 % de pureza, 0,189 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna WHELK-O S.S, 21 x 250 mm, con la muestra a una concentración de 10 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol para dar el primer diastereómero de elución que contenía el compuesto del título (10 mg, 21 %). Pico A:
- 20 Tiempo de retención = 7,154 min, 88,7% de d.e. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,08 - 2,83 (m, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 1H), 2,21 - 1,88 (m, 3H), 1,47 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 536 (M-H)<sup>-</sup>.
- 25 **Ejemplo 50**
- Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(5S)*-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]benzoico
- 30 El producto del ejemplo 49A (48,1 mg, 0,087 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (27,0 mg, 90 % de pureza, 0,189 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna WHELK-O S.S, 21 x 250 mm, con la muestra a una concentración de 10 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol para dar el segundo diastereómero de elución que contenía el compuesto del título (24 mg, 51 %). Pico B:
- 35 Tiempo de retención = 7,507 min, 99,2 % de d.e. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 2H), 5,39 - 5,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,98 - 2,79 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,20 - 1,92 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 536 (M-H)<sup>-</sup>.
- 40 **Ejemplo 51**
- Ácido 3-{6-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoico
- 45 **Ejemplo 51A**
- 3-{6-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *tert*-butilo
- 50 El producto del ejemplo 35F (0,055 g, 0,215 mmol), 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo (CAS [1083057-14-0], 0,070 g, 0,247 mmol) y EDCI (0,082 g, 0,429 mmol) se agitaron en DMF (0,5 ml) y piridina (0,500 ml) a 60 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mmx100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso
- 55 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,011, g, 10 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,04 - 7,88 (m, 3H), 7,75 (dd, J = 14,2, 8,1 Hz, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 2,92 (c, J = 6,8, 5,8 Hz, 2H), 2,70 (ddd, J = 13,1, 8,0, 5,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 523,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 60 **Ejemplo 51B**
- Ácido 3-{6-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoico
- 65 El producto del ejemplo 51A (0,011 g, 0,021 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,14 ml, 1,817 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se

concentró al vacío. El residuo se secó por destilación azeotrópica con acetonitrilo. Un secado adicional al vacío (75°) proporcionó el compuesto del título en forma de un residuo incoloro (0,0088 g, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,09 - 7,87 (m, 3H), 7,83 - 7,68 (m, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (dt, J = 12,7, 7,5 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 467,2 (M+H).

### Ejemplo 52

3-((2*R*,4*R*)-4-((2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-il)benzoato de metilo

El producto del ejemplo 35F (0,055 g, 0,215 mmol), el producto del ejemplo 10D (0,086 g, 0,247 mmol) y EDCI (0,082 g, 0,429 mmol) se agitaron en DMF (0,5 ml) y piridina (0,500 ml) a 60 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm), usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,073 g, 62 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 3H), 7,40 - 7,20 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,39 (m, 2H), 5,45 - 5,28 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,48 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 551,6 (M+H).

### Ejemplo 53

Ácido 4-{5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoico

### Ejemplo 53A

4-{5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoato de metilo

El producto del ejemplo 1E (54,5, 0,211 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato de metilo (CAS [51542-42-8], 50,0 mg, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (20,7 mg, 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 474 (M-H).

### Ejemplo 53B

Ácido 4-{5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoico

El producto del ejemplo 53A (18,1 mg, 0,038 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (22,8 mg, 90 % de pureza, 0,160 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (12,8 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,52 - 12,66 (m, 2H), 8,19 - 8,12 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 460 (M-H).

### Ejemplo 54

*N*-([1,1'-bifenil]-3-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 1E (54,4 mg, 0,211 mmol), [1,1'-bifenil]-3-amina (39,8 mg, 0,235 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (80,1 mg, 0,418 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å

AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (56,2 mg, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 7,92 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 410 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55

10 2,2-difluoro-7-metil-*N*-(6-fenilpiridin-2-il)-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 1E (45,9 mg, 0,178 mmol), 6-fenilpiridin-2-amina (45,6 mg, 0,268 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (80,8 mg, 0,421 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA (20,0 mg, 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56

25 Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[5*R*]-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 52 (71 mg, 0,129 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (36 mg, pureza, 0,283 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para proporcionar una mezcla de los ejemplos 56 y 57 (14 mg). La mezcla epimérica se separó por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna Welk-O1 (S,S), 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 28 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol, para proporcionar el compuesto del título (0,0024 g, 3,5 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 - 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 - 6,39 (m, 2H), 5,38 - 5,24 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 1,91 (m, 3H), 1,47 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 536,3 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 57

45 Ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[5*S*]-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

La mezcla epimérica en el ejemplo 56 se separó por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna Welk-O1 (S,S), 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 28 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol, para proporcionar el compuesto del título (0,009 g, 13 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 2H), 5,40 - 5,27 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,20 - 1,92 (m, 3H), 1,48 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 536,2 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 58

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[5*R*]-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

#### Ejemplo 58A

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il] benzoato de metilo

65 El producto del ejemplo 35F (0,055 g, 0,215 mmol), el producto del ejemplo 23C (0,079 g, 0,247 mmol) y EDCI (0,082 g, 0,429 mmol) se agitaron en DMF (0,5 ml) y piridina (0,500 ml) a 60 °C durante una noche. Después de este

tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mmx100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,018 g, 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,08 (m, 3H), 6,94 - 6,81 (m, 2H), 5,43 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,23 - 1,93 (m, 3H), 1,49 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 522,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 58B

10 Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[5*R*]-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 58A en THF (0,5 ml) se trató con trimetilsilanolato de potasio (10 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadieron 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0,25 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml) y con salmuera (2 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla epimérica así obtenida se purificó por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna Whelk-O1 (S,S), 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 28 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol, para proporcionar el compuesto del título (0,0025 g, 14 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,03 (m, 3H), 6,95 - 6,73 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,27 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,18 - 1,92 (m, 3H), 1,48 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 506,4 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 25 Ejemplo 59

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[5*S*]-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]benzoico

30 La mezcla epimérica obtenida en el Ejemplo 58B se purificó por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos usando una columna Whelk-O1 (S,S), 21 x 250 mm, 5 micrómetros, con la muestra a una concentración de 28 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol, para proporcionar el compuesto del título (0,0072 g, 41 %) como el segundo isómero de elución. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,09 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 5,38 (m, 2H), 3,01 - 2,79 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,24 - 1,91 (m, 3H), 1,49 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 506,2 (M+H).

#### Ejemplo 60

40 Ácido 5'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

#### Ejemplo 60A

45 5'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de *tert*-butilo

El producto del ejemplo 1E (51,4 mg, 0,188 mmol), el producto del ejemplo 36E (76,3 mg, 0,269 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (80,1 mg, 0,418 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir 74,6 mg (72 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 6,2, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). MS (ESI-) *m/z* 522 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 60B

60 Ácido 5'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

El producto del ejemplo 60A (61,8 mg, 0,118 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-



95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir 45,8 mg (83 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,64 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 61

Ácido 1-{4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]fenil}azetidín-3-carboxílico

El producto del ejemplo 1E (20 mg, 0,077 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (41 µl, 0,23 mmol, 3,0 equivalentes) en dimetilacetamida (400 µl) se mezcló con HATU (35,4 mg, 0,093 mmol, 1,2 equivalentes) en dimetilacetamida (400 µl). Se añadió 1-(4-aminofenil)azetidín-3-carboxilato de metilo (CAS [887595-92-8], 24,0 mg, 0,12 mmol, 1,5 equivalentes) en dimetilacetamida (200 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El vial se cargó directamente en un automuestreador Gilson GX-271. Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 35 % de A, 0,5-8,0 min a un gradiente lineal del 35-100 % de A, 8,0-9,0 min al 100 % de A, 9,0-9,1 min a un gradiente lineal del 100-35 % de A, 9,1-10 min al 35 % de A). Las fracciones se recogieron en función del umbral de señal de MS y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente mediante espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo usando ionización APCI positiva en un Thermo Scientific MSQ Plus usando ácido fórmico al 0,1 % en 3:1 MeOH:agua a un caudal de 1,0 ml/min para producir el metil éster del ejemplo 61. El metil éster se disolvió en THF (500 µl). Se añadió trimetilsilanolato de potasio (29,8 mg, 0,23 mmol, 3,0 equivalentes) en THF (500 µl) y la reacción se agitó a 35 °C durante 1 hora. Se añadieron HCl acuoso (1 M, 500 µl) y acetonitrilo (300 µl) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El vial se cargó directamente en un automuestreador Gilson GX-271. Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-4,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 4,5-5,0 min al 100 % de A). Las fracciones se recogieron en función del umbral de señal de MS y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente mediante espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo usando ionización APCI positiva en un Thermo Scientific MSQ Plus usando ácido fórmico al 0,1 % en 3:1 MeOH:agua a un caudal de 1,0 ml/min para producir el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 2H), 5,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 3,51 (tt, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H). MS (APCI+) 433.

### Ejemplo 62

Ácido 1-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

A una solución incolora del producto del ejemplo 1E (180 mg, 0,697 mmol) en diclorometano (2 ml) en un vial de 4 ml se le añadió dicloruro de oxalilo (0,122 ml, 1,394 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (5,40 µl, 0,070 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El núcleo de cloruro de ácido (21 mg, 0,076 mmol) y trimetilamina (32 µl, 0,23 mmol, 3 equivalentes) se disolvió en 1 ml de diclorometano. Se añadió 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (CAS [164330-67-0], 35,7 mg, 0,11 mmol, 1,5 equivalentes) en diclorometano (300 µl) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El vial se cargó directamente en un automuestreador Gilson GX-271. Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 35 % de A, 0,5-8,0 min a un gradiente lineal del 35-100 % de A, 8,0-9,0 min al 100 % de A, 9,0-9,1 min a un gradiente lineal del 100-35 % de A, 9,1-10 min al 35 % de A). Las fracciones se recogieron en función del umbral de señal de MS y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente mediante espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo usando ionización APCI positiva en un Thermo Scientific MSQ Plus usando ácido fórmico al 0,1 % en 3:1 MeOH:agua a un caudal de 1,0 ml/min para producir el etil éster del ejemplo 62. El etil éster se disolvió en THF (1 ml). Se añadió trimetilsilanolato de potasio (38,9 mg, 0,30 mmol, 4,0 equivalentes) en THF (500 µl) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se añadieron HCl acuoso (1 M, 400 µl) y acetonitrilo (300 µl) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El vial se cargó directamente en un automuestreador Gilson GX-271. Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 30 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-4,5 min a un gradiente del 5-100 % de A, 4,5-5,0 min al 100 % de A). Las fracciones se recogieron en función del umbral de señal de MS y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente mediante espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo usando ionización APCI positiva en un Thermo Scientific MSQ Plus usando ácido fórmico al 0,1 % en 3:1 metanol: agua a un caudal de 1,0 ml/min para producir el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 2H), 7,88 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). MS (APCI+) 526.

### Ejemplo 63

*N*-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 1E (54,0, 0,209 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 4-(2-aminotiazol-4-il)benzocarbonitrilo (CAS 436151-85-8, 99,1 mg, 0,492 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (59,8 mg, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 422 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 64

4-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}benzoato de metilo

El producto del ejemplo 1E (54,0, 0,209 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 4-(2-aminotiazol-4-il)benzoato de metilo (CAS [206555-77-3], 68,0 mg, 0,290 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (69,5 mg, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 475 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 65

35 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]piridin-2-carboxamida

#### Ejemplo 65A

40 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo

El producto del ejemplo 1E (108,7, 0,421 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (150 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 6-aminopicolinato de metilo (96,1 mg, 0,632 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (67,0 mg, 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,73 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 393 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 65B

Ácido 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-carboxílico

El producto del ejemplo 65A (59,6 mg, 0,152 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (44,2 mg, 90 % de pureza, 0,310 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (31,9 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44

(d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  379 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 65C

- 5 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Los productos del ejemplo 65B (23,3, 0,062 mmol), (R)-3-aminopropan-1,2-diol (31,7 mg, 0,348 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (29,7 mg, 0,348 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (6,1 mg, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 8,33 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  452 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 66

3'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

25 El producto del ejemplo 1E (52,0 mg, 0,201 mmol), 3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (CAS [159503-24-9], 82,1 mg, 0,361 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (57,9 mg, 0,302 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (63,2 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (dt, J = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+)  $m/z$  468 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 67

2,2-difluoro-N-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 El producto del ejemplo 1E (112,1, 0,434 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (100 µl) y N,N-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 6-fluoropiridin-2-amina (93,1 mg, 0,830 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (47,0 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 5,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+)  $m/z$  353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 68

Ácido 4-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}benzoico

60 El producto del ejemplo 64 (60,8 mg, 0,128 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (40,0 mg, 90 % de pureza, 0,281 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (44,5 mg, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69**

Ácido 3'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico

5 El producto del ejemplo 66 (55,3 mg, 0,118 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (40,0 mg, 90 % de pureza, 0,281 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (39,4 mg, 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 3H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,69 (dt, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70**

1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}piperidin-4-carboxilato de metilo

20 El producto del ejemplo 67 (39,6 mg, 0,112 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml). Se añadió 4-piperidincarboxilato de metilo (101,9 mg, 0,712 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (24,6 mg, 46 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,89 (ddd, J = 13,5, 11,6, 2,7 Hz, 2H), 2,60 (tt, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 - 1,45 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 476 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71**

Ácido 1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}piperidin-4-carboxílico

35 El producto del ejemplo 70 (17,3 mg, 0,036 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (15,2 mg, 90 % de pureza, 0,107 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (15,2 mg, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 2,89 (td, J = 13,1, 12,5, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (dt, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (cd, J = 11,5, 4,0 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 462 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72**

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 El producto del ejemplo 3B (56,2 mg, 0,218 mmol), 1-(5-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol, ácido clorhídrico (70,6 mg, 0,280 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (93,3 mg, 0,489 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para producir el compuesto del título (86,5 mg, 75 %) en forma de la sal de ácido trifluoroacético. 1RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 5,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,59 (tt, J = 8,2, 4,7 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 73**

Ácido 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)benzoico

#### Ejemplo 73A

5 3-(6-aminopiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-cloropirid-2-amina (259,6 mg, 2,019 mmol) y ácido (3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (491,8 mg, 2,215 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (621,0 mg, 4,49 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (88,5 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, se eluyó con acetato de etilo al 5 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,43), para proporcionar el compuesto del título (340,5 mg, 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,56 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 271 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 73B

20 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

El producto del ejemplo 3B (55,1, 0,213 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 73A (60,1 mg, 0,222 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir 24,3 mg (22 %) del compuesto del título. 1RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 8,59 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,59 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 511 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 73C

Ácido 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)benzoico

40 El producto del ejemplo 73B (20,3 mg, 0,040 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 de un gradiente al 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (22,4 mg, 99 %) en forma de la sal trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 8,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 74

*N*-[6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### 55 Ejemplo 74A

3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *terc*-butilo

60 Una solución del producto del ejemplo 1E (0,052 g, 0,2 mmol) en 0,5 ml de diclorometano se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,025 ml, 0,320 mmol) y después gota a gota con cloruro de oxalilo (0,077 ml, 0,880 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró (evaporador rotatorio). Se añadieron 0,5 ml más de diclorometano y la mezcla se concentró otra vez. El procedimiento de adición/concentración se repitió dos veces más. Después el residuo se recogió en 0,5 ml de diclorometano y se trató con piridina (0,485 ml, 6,00 mmol) y 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo (CAS [1083057-14-0], 0,057 g, 0,200 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró después (evaporador rotatorio) y el residuo se

purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (11 mg, 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,14 (s, 1H), 8,06 - 7,87 (m, 3H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 525,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 74B

10 Ácido 3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoico

15 El producto del ejemplo 74A (0,253 g, 0,482 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3,2 ml, 41,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,110 g, 49 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,10 - 7,89 (m, 3H), 7,89 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469,1 (M+H).

#### Ejemplo 74C

25 *N*-[6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

30 Una solución del producto del ejemplo 74B en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se trató con DMF (6,13 µl, 0,079 mmol) y después se enfrió a 0 °C. Después se añadió cloruro de oxalilo (0,013 ml, 0,149 mmol) gota a gota. Después de la finalización de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Después se concentró al vacío y el residuo se recogió en 1,5 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (0,75 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,023 g, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (a, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 468,1 (M+H).

#### Ejemplo 75

45 *N*-{6-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 El producto del ejemplo 74B (0,035 g, 0,075 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se trató con DMF (6,13 µl, 0,079 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,013 ml, 0,149 mmol) gota a gota. Después de la finalización de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 1,5 ml de THF y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de 0,7 ml de solución acuosa al 40 % de dimetilamina. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 54 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,39 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 496,1 (M+H).

#### Ejemplo 76

60 2,2-difluoro-7-metil-*N*-{5-metil-6-[3-(metilcarbamoil)fenil]piridin-2-il}-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65 El producto del ejemplo 74B (0,035 g, 0,075 mmol) en DMF (0,2 ml) y piridina (0,2 ml) se trató con clorhidrato de metilamina (6 mg, 0,089 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (26 mg, 0,136 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al

vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,022 g, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 3H), 7,78 - 7,49 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 482,1 (M+H).

#### Ejemplo 77

(7*R*)-*N*-(6-cloro-5-metilpiridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (0,129 g, 0,5 mmol) en 1,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con DMF (0,06 ml, 0,775 mmol) y después gota a gota con cloruro de oxalilo (0,18 ml, 2,056 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. Se añadieron 1,2 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se concentró otra vez. El procedimiento se repitió dos veces más, después el residuo se trató con 1,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trietilamina (0,21 ml, 1,507 mmol) y 6-cloro-5-metilpiridin-2-amina (0,071 g, 0,500 mmol). Se añadieron 3 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para facilitar la agitación de la mezcla espesa, después esta se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó tres veces con agua (5 ml cada una). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 30 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título (0,147 g, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 383,1 (M+H).

#### Ejemplo 78

(7*R*)-*N*-[6-(3-cianofenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 78A

3-(3-metilpiridin-2-il)benzonitrilo

2-bromo-3-metilpiridina (0,688 g, 4 mmol), ácido (3-cianofenil) borónico (0,588 g, 4 mmol), carbonato potásico (1,16 g, 8,4 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,146 g, 0,2 mmol) se mezclaron en dimetoxietano (8,5 ml) y agua (4,7 ml) y la mezcla se calentó durante una noche a 80 °C. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con éter (50 ml), se lavó con una solución de 0,25 ml de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H en 12 ml de agua, seguido de lavado con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 50 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,355 g, 46 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,52 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 195,0 (M+H).

#### Ejemplo 78B

1-óxido de 2-(3-cianofenil)-3-metilpiridina

El producto del ejemplo 78A (0,355 g, 1,828 mmol) en acetato de etilo (17 ml) y agua (1,2 ml) se trató en una porción con urea-peróxido de hidrógeno (0,516 g, 5,48 mmol), después en cuatro porciones durante aproximadamente 10 minutos con anhídrido ftálico (0,812 g, 5,48 mmol). Después de que se completaran las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató después con una solución de 1 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en 10 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml) y salmuera (5 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, después se secó adicionalmente por destilación azeotrópica con tolueno. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un jarabe amarillo (0,251 g, 65 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (m, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 210,9 (M+H).

#### Ejemplo 78C

3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzonitrilo

El producto del ejemplo 78B (0,251 g, 1,194 mmol) en acetonitrilo seco (9,2 ml) se trató con piridina (0,386 ml, 4,78 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65 °C. Esta se trató después con una solución de anhídrido metanosulfónico (0,312 g, 1,791 mmol) en 3 ml de CH<sub>3</sub>CN seca durante una hora. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó otros 30 minutos a 65 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió etanolamina (0,722 ml, 11,94 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió después en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se

lavarón con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 40 al 80 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite espeso incoloro que se solidificó lentamente después de un periodo de reposo (0,125 g, 50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 210,0 (M+H).

#### Ejemplo 78D

10 (7*R*)-*N*-[6-(3-cianofenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (0,154 g, 0,597 mmol) en 1,4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con DMF (0,07 ml, 0,904 mmol) y después gota a gota con cloruro de oxalilo (0,21 ml, 2,399 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. Se añadieron 1,4 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se volvió a concentrar al vacío. El procedimiento se repitió dos veces más, después el residuo se trató con una solución del producto del ejemplo 78C (0,125 g, 0,597 mmol) en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de trietilamina (0,250 ml, 1,792 mmol). Después, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,007 g, 3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 8,06 - 7,84 (m, 4H), 7,82 - 7,59 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 450,1 (M+H).

#### Ejemplo 79

30 4-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)benzoato de metilo

#### Ejemplo 79A

35 4-(6-aminopiridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 6-cloropiridin-2-amina (255,1 mg, 1,984 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (611,2 mg, 2,332 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (581,9 mg, 4,21 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (87,5 mg, 0,120 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,28), para proporcionar el compuesto del título (344,5 mg, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,16 - 8,09 (m, 2H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,87 (s, 3H): MS (ESI+) *m/z* 229 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 79B

50 4-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)benzoato de metilo

El producto del ejemplo 3B (54,4, 0,211 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 μl) y *N,N*-dimetilformamida (25 μl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 79A (61,4 mg, 0,269 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (91,5 mg, 93 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80



(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 El producto del ejemplo 3B (54,4, 0,211 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina (CAS [937623-38-6], 71,4 mg, 0,437 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (37,3 mg, 34 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 81

20 Ácido 4-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)benzoico

25 El producto del ejemplo 79B (86,5 mg, 0,185 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (54,3 mg, 90 % de pureza, 0,381 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (25,1 mg, 24 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82

35 5-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de etilo

#### Ejemplo 82A

40 5-(6-aminopiridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de etilo

45 Una mezcla de 6-cloropiridin-2-amina (257,2 mg, 2,001 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de etilo (528,1 mg, 1,872 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (599,5 mg, 4,34 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (95,2 mg, 0,130 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,46), para proporcionar el compuesto del título (193,8 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 249 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82B

55 5-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de etilo

60 El producto del ejemplo 3B (58,4, 0,226 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 82A (67,0 mg, 0,270 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (78,0 mg, 71 %) en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-

$\delta$  10,04 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  489 (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 83

Ácido 4-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3-metilpiridin-2-il)benzoico

### 10 Ejemplo 83A

4-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-bromo-3-metilpiridina (0,688 g, 4 mmol), ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,888 g, 4 mmol), carbonato potásico (1,16 g, 8,40 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,146 g, 0,2 mmol) en dimetoxietano (8,5 ml) y agua (4,7 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con 50 ml de éter y después se lavó con una solución de ácido metanosulfónico (0,25 ml) en agua (12 ml) y con salmuera secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,560 g, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,55 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). MS (DCI+)  $m/z$  270,0 (M+H).

### Ejemplo 83B

25 1-óxido de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-3-metilpiridina

El producto del ejemplo 83A (0,560 g, 2,079 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y agua (1,4 ml) se trató en una porción con urea-peróxido de hidrógeno (0,587 g, 6,24 mmol), después en cuatro porciones con anhídrido ftálico (0,924 g, 6,24 mmol). Después de que se completaran las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. Una solución de 1,2 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en 12 ml de agua se añadió después y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa 1 M de carbonato sódico y después con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (0,454 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,28 - 8,02 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (s, 9H). MS (DCI+)  $m/z$  286,0 (M+H).

### Ejemplo 83C

40 4-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

El producto del ejemplo 83B (0,454 g, 1,591 mmol) se secó por destilación azeotrópica a partir de tolueno tres veces y después se recogió en acetonitrilo seco (12 ml) y se trató con piridina (0,515 ml, 6,36 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y después se añadió anhídrido metanosulfónico (0,416 g, 2,387 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco durante 1 hora. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a 65 °C y después se enfrió a temperatura ambiente y se trató gota a gota con etanolamina (0,962 ml, 15,91 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 50 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro, que se solidificó lentamente después de un periodo de reposo (0,308 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,61 (s, 9H). MS (DCI+)  $m/z$  285,0 (M+H).

### Ejemplo 83D

55 4-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

Una mezcla del producto del ejemplo 3B (0,091 g, 0,35 mmol), el producto del ejemplo 83C (0,100 g, 0,35 mmol), HATU (0,140 g, 0,6 mmol) y DIEA (0,24 ml, 1,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 25 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) durante 10 minutos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,097 g, 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 3H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,3, 2,1 Hz, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI+)  $m/z$  525,0 (M+H).

**Ejemplo 83E**

5 Ácido 4-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoico

10 Una solución del producto del ejemplo 83D (0,097 g, 0,185 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95% de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,048 g, 55 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,04 (a, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,59 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469,1 (M+H).

**Ejemplo 84**

20 Ácido 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-5-metilpiridin-2-il)benzoico

**Ejemplo 84A**

25 3-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

30 2-bromo-5-metilpiridina (0,688 g, 4 mmol), ácido (3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,888, 4 mmol), carbonato potásico (1,16 g, 8,4 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,146 g, 0,2 mmol) se mezclaron en dimetoxietano (8,5 ml) y agua (4,7 ml) y la mezcla se calentó durante una noche a 80 °C. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con éter (75 ml), se lavó con una solución de 0,25 ml de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H en 12 ml de agua, seguido de lavado con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 25 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,445 g, 41 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 - 8,49 (m, 2H), 8,20 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,63 (s, 9H). MS (DCI+) *m/z* 270,0 (M+H).

**Ejemplo 84B**

40 1-óxido de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-5-metilpiridina

45 El producto del ejemplo 84A (0,703 g, 2,61 mmol) en acetato de etilo (24 ml) y agua (1,7 ml) se trató en una porción con urea-peróxido de hidrógeno (0,737 g, 7,83 mmol), después en cuatro porciones con anhídrido ftálico (1,160 g, 7,83 mmol). Después de que se completaran las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se trató después con 1,5 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en 15 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (30 ml) y salmuera (30 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite espeso incoloro. El producto en bruto se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (s, 9H). MS (DCI+) *m/z* 286,0 (M+H).

**Ejemplo 84C**

50 3-(6-amino-5-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo

55 El producto del ejemplo 84B (0,745 g, 2,61 mmol) se secó por destilación azeotrópica con tolueno, después se recogió en acetonitrilo seco (20 ml) y se trató con piridina (0,85 ml, 10,51 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se trató con una solución de anhídrido metanosulfónico (0,682 g, 3,92 mmol) en 6,6 ml de acetonitrilo seco durante 1 hora. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a 65 °C durante 30 minutos y después se recogió a temperatura ambiente. Después se trató gota a gota con etanolamina (1,6 ml, 26,5 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (120 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) secuencialmente, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 30 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título (0,267 g, 36 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). MS (DCI+) *m/z* 285,0 (M+H).

**Ejemplo 84D**

3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-5-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

5 El producto del ejemplo 3B (0,091 g, 0,352 mmol), el producto del ejemplo 84C (0,100 g, 0,352 mmol), HATU (0,140 g, 0,369 mmol) y DIEA (0,240 ml, 1,372 mmol) se agitaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 10  
10 35 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,97 (s, 1H), 8,60 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 525,0 (M+H).

**15 Ejemplo 84E**

Ácido 3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-5-metilpiridin-2-il)benzoico

20 El producto del ejemplo 84D (0,108 g, 0,206 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,3 ml, 16,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,041 g, 43 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (a, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,74 (m, 3H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469,1 (M+H).

30

**Ejemplo 85**

(7R)-2,2-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

35 El producto del ejemplo 3B (1,02 g, 3,95 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (500 μl) y *N,N*-dimetilformamida (50 μl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y piridina (2,5 ml). Se añadió 6-fluoropiridin-2-amina (559,1 mg, 4,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de  
40 reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,36), para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 5,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 353 (M+H)<sup>+</sup>.

**45 Ejemplo 86**

Ácido 5-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)tiofen-3-carboxílico

50 El producto del ejemplo 82B (69,6 mg, 0,142 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (52,8 mg, 90 % de pureza, 0,370 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un  
55 gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (44,0 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,84 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 461 (M+H)<sup>+</sup>.

**60 Ejemplo 87**

(7R)-2,2-difluoro-*N*-(6-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65 El producto del ejemplo 85 (36,9 mg, 0,105 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml). Se añadieron morfolin-2-iletanol (65,2 mg, 0,559 mmol) y carbonato sódico (81,0 mg, 0,764 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 16

horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (11,2 mg, 24 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (dd, J = 14,2, 2,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (dt, J = 14,1, 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 12,3, 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 17,7, 8,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 0H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 47,3, 11,4 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 450 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 88

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-[(3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

15 El producto del ejemplo 85 (36,4 mg, 0,103 mmol) y (S)-3-hidroxipirrolidina (71,3 mg, 0,818 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (44,0 mg, 80 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 3H), 3,33 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,69 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 89

Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirran-2-il]piridin-3-carboxílico

30

#### Ejemplo 89A

(S)-*N*-[(1*E*)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

35 Una solución de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (1 g, 6,02 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,802 g, 6,62 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (10 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (5,15 g, 22,57 mmol), se calentó a 90 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas, se enfrió y se separó entre acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 30 % al 100 % de acetato de etilo en heptano proporcionó el compuesto del título (377 mg, 1,400 mmol, 23,26 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,62 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,48 - 6,43 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 433 (M-H)<sup>-</sup>.

40

#### Ejemplo 89B

45

6-[(1*S*,3*E*)-1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]propil]piridin-3-carboxilato de metilo

50 Una solución de diisopropilamina (163 µl, 1,143 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C se trató con *n*-BuLi en hexanos (2,5 M, 437 µl, 1,091 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió durante 1 minuto a una solución del producto del ejemplo 89A (140 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución de 6-formilnicotinato de metilo (86 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), se calentó a 0 °C, se enfrió a -30 °C, se trató con una solución de ácido acético al 10 % en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/heptanos) para proporcionar el isómero secundario no deseado como el primero en eluir de la columna: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,12 (s, 1H), 9,19 - 9,18 (m, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 13,5, 11,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); seguido del compuesto del título (52 mg, 23 % de rendimiento), que fue el segundo isómero en eluir de la columna. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,25 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,34 (c, J = 5,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)<sup>+</sup>.

60

65

#### Ejemplo 89C

6-[(2*R*,4*E*)-7-metoxi-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

- 5 Una solución del producto del ejemplo 89B (52 mg, 0,120 mmol) y trifenilfosfina (31,4 mg, 0,120 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (54,5 µl, 0,120 mmol) durante 3 minutos, se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se cromatógrafió directamente sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,043 mmol, 36,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 - 9,18 (m, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (dd, *J* = 17,5, 3,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 17,5, 12,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 417 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 89D

- 15 6-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución del producto del ejemplo 89C (17,4 mg, 0,042 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (4,74 mg, 0,125 mmol) se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (209 µl, 0,836 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (30 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se basificó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,038 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,83 (c, *J* = 11,5 Hz, 1H).

#### Ejemplo 89E

- 30 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución del producto del ejemplo 3B (4,93 mg, 0,019 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino) metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (10,89 mg, 0,029 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) se trató con trietilamina (7,98 µl, 0,057 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución se transfirió a un matraz que contenía el producto del ejemplo 89D (6 mg, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con solución al 37 % de hidróxido de amonio (aproximadamente 0,5 ml), se agitó durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 30 % - 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (7,4 mg, 0,013 mmol, 69,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,75 (ddd, *J* = 13,5, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,5, 9,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 553 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 89F

- 50 Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico

Una solución del producto del ejemplo 89E (7,4 mg, 0,013 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) se diluyó con metanol (1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,25 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50 % - 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se lavaron con HCl 0,1 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 0,011 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,45 - 5,35 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,4, 9,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 539 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 90

- 65 Ácido (3*S*)-1-(6-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il]pirrolidin-3-carboxílico

**Ejemplo 90A**

(3S)-1-(6-nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de pirrolidin-3-carboxilato de (S)-metilo, ácido clorhídrico (204 mg, 1,232 mmol), 2-bromo-6-nitropiridina (250 mg, 1,232 mmol) y trietilamina (0,687 ml, 4,93 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con 2 gotas de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró. El aceite resultante se repartió entre agua y diclorometano. La fracción orgánica se concentró y el residuo en bruto se purificó usando un cartucho de 24 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-70 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 20 minutos para dar el compuesto del título (145 mg, 0,577 mmol, 47 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 2,27 (dtd, J = 12,8, 7,3, 5,4 Hz, 1H), 2,18 (dc, J = 12,5, 7,4 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 252 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 90B**

(3S)-1-(6-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

- 20 El producto del ejemplo 90A (141,3 mg, 0,562 mmol) en metanol (1,8 ml) se añadió a paladio al 5 % sobre carbono (húmedo JM#9) (29,1 mg, 0,273 mmol) en una botella a presión de 4 ml. La mezcla se agitó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y el filtrado se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml) para dar el compuesto del título (103 mg, 0,466 mmol, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 9,9, 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,21 (cd, J = 7,6, 6,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 222 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 90C**

- 30 (3S)-1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

- El producto del ejemplo 3B (51,4, 0,199 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 90B (47,0 mg, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (66,4 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 10,7, 6,3 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 10,1, 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 462 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 90D**

- 50 Ácido (3S)-1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico

- El producto del ejemplo 90C (63,4 mg, 0,137 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (53,0 mg, 90 % de pureza, 0,372 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (38,3 mg, 50 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 1,69 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 448 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91**

- 65 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-(6-[[*(3R)*-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 85 (28,6 mg, 0,081 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml). Se añadieron clorhidrato de (*R*)-3-hidroxipirrolidina (45,9 mg, 0,371 mmol) y carbonato sódico (52,9 mg, 0,499 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (44,0 mg, 80 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 3H), 3,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 92

(*7R*)-*N*-(6-(((*2R*)-2,3-dihidropropil)amino)piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 85 (31,2 mg, 0,089 mmol) y (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol (46,2 mg, 0,509 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (19,8 mg, 42 %) en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 93

(*7R*)-*N*-(6-(((*2S*)-2,3-dihidropropil)amino)piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 85 (31,2 mg, 0,089 mmol) y (*S*)-3-amino-1,2-propanodiol (44,4 mg, 0,489 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (19,8 mg, 42 %) en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 3H), 3,19 (dd, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 94

Ácido 1-(5-(((*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico

#### Ejemplo 94A

(*7R*)-*N*-(5-bromopirazin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 3B (0,258 g, 1 mmol) en 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con DMF (0,13 ml, 1,679 mmol) y después gota a gota con cloruro de oxalilo (0,39 ml, 4,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. Se añadieron 2,5 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se concentró otra vez. El procedimiento se repitió dos veces más, después el residuo se recogió en 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con 5-bromopirazin-2-amina (0,174 g, 1,000 mmol) y piridina (2,4 ml, 29,7 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el aceite oscuro resultante se recogió en acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 10 al 100 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,78 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 414,1 (M+H).



**Ejemplo 94B**

Ácido 1-(5-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico

5 El producto del ejemplo 94A (0,020 g, 0,048 mmol), clorhidrato de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (11 mg, 0,066 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (17 mg, 0,177 mmol), y paladaciclo RuPhos (precatizador de RuPhos) (7 mg, 9,61  $\mu$ mol) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 10 ml. Se añadió dioxano (1 ml) y se sistema se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Después  
10 de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco  
15 (2,2 mg, 10 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,48 (a, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449,1 (M+H).

**Ejemplo 95**

20 Ácido 3-(3-cloro-6-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)benzoico

**Ejemplo 95A**

25 3-(3-cloropiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

2-bromo-3-cloropiridina (0,8 g, 4,16 mmol), ácido (3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,923 g, 4,16 mmol), carbonato potásico (1,207 g, 8,73 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,152 g, 0,208 mmol) se mezclaron en dimetoxietano (9 ml) y  
30 agua (5 ml) y la mezcla se calentó durante una noche a 80 °C. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con éter (50 ml), después se lavó con una solución de 0,25 ml de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H en 12 ml de agua, seguido de lavado con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó después por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 30 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,856 g, 71 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,67 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,07 - 7,84 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

**Ejemplo 95B**

40 1-óxido de 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-3-cloropiridina

El producto del ejemplo 95A (0,856 g, 2,95 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y agua (1,7 ml) se trató en una porción con urea-peróxido de hidrógeno (0,834 g, 8,86 mmol), después en 4 porciones con anhídrido ftálico (1,313 g, 8,86 mmol). La reacción se agitó después a 45 °C durante 5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. Después  
45 se trató con una solución de 1,6 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en 16 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó adicionalmente por destilación azeotrópica con tolueno. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un aceite espeso de color amarillo (0,796 g, 88), el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación.

**Ejemplo 95C**

3-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

55 El producto del ejemplo 95B (0,902 g, 2,95 mmol) se recogió en acetonitrilo seco (22 ml) y se trató con piridina (0,954 ml, 11,80 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C, seguido de la adición de una solución de anhídrido metanosulfónico (0,771 g, 4,43 mmol) en acetonitrilo seco (6 ml) gota a gota mediante un embudo de adición durante aproximadamente una hora. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a 65 °C y después se enfrió a temperatura ambiente y se trató gota a gota con etanolamina (1,784 ml, 29,5 mmol) con un embudo de adición.  
60 La solución transparente de color naranja se convirtió en una mezcla de color castaño, que se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se trató con 13 ml de agua y se enfrió a 10 °C y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Después, la mezcla se concentró al vacío para eliminar los volátiles y la mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 40 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,428 g, 48 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,30 (s a, 2H), 1,56 (s, 9H).

#### Ejemplo 95D

5 3-(3-cloro-6-[[[7R]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

10 El producto del ejemplo 3B (0,181 g, 0,702 mmol), el producto del ejemplo 95C (0,214 g, 0,702 mmol), HATU (0,280 g, 0,737 mmol) y DIEA (0,48 ml, 2,75 mmol) se agitaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 3H), 7,92 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 545,0 (M+H).

#### Ejemplo 95E

20 Ácido 3-(3-cloro-6-[[[7R]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)benzoico

25 El producto del ejemplo 95D (0,013 g, 0,024 mmol) y ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,947 mmol) se agitaron juntos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo de color castaño (0,011 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,98 - 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 489,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96

30 Ácido 1-(6-[[[7R]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-carboxílico

#### Ejemplo 96A

35 1-(6-[[[7R]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-carboxilato de *tert*-butilo

40 El producto del ejemplo 85 (26,5 mg, 0,075 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml). Se añadieron 3-metilazetidín-3-carboxilato de *tert*-butilo (54,2 mg, 0,317 mmol) y carbonato sódico (40,0 mg, 0,377 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (18,0 mg, 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96B

50 Ácido 1-(6-[[[7R]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-carboxílico

55 El producto del ejemplo 96A (15,0 mg, 0,030 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 de un gradiente al 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (16,4 mg, 98 %) en forma de la sal trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,51 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 97

Ácido 4-[5-bromo-3-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]benzoico

### 5 Ejemplo 97A

4-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-hidroxi-3-nitropiridina (1,168 g, 8,33 mmol), acetato de cobre (II) (2,271 g, 12,50 mmol), ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico (3 g, 16,67 mmol) y piridina (10,11 ml, 125 mmol) se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y la atmósfera (globo) se cambió a O<sub>2</sub>. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 - 100 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, 5,73 mmol, 68,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (dd, *J* = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 275 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 97B

20 4-(5-bromo-3-nitro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del ejemplo 97A (1 g, 3,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (0,779 g, 4,38 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se trató con agua (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 % al 100 % de [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título (1 g, 2,83 mmol, 78 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

### 30 Ejemplo 97C

4-(3-amino-5-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del ejemplo 97B (0,93 g, 2,63 mmol) en ácido acético (10 ml) se trató con cinc (1,722 g, 26,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con más cinc (1,722 g, 26,3 mmol). Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se filtró para eliminar los sólidos. Los sólidos se lavaron con ácido acético. Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se repartió entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 2,011 mmol, 76 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 323 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 97D

45 4-[5-bromo-3-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]benzoato de metilo

Una mezcla del producto del ejemplo 3B (182 mg, 0,703 mmol), el producto del ejemplo 97C (250 mg, 0,774 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]piridinio (401 mg, 1,055 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con Et<sub>3</sub>N (294 μl, 2,110 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 % al 100 % de [1:1 acetato de etilo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (192 mg, 0,341 mmol, 48,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 563 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 561 (M-H)<sup>-</sup>.

### 60 Ejemplo 97E

Ácido 4-[5-bromo-3-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]benzoico

65 Una solución del producto del ejemplo 97D (23,5 mg, 0,042 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se diluyó con metanol (1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se trató con HCl 1 M (3 ml)

y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 de acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptano para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,029 mmol, 69,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 549 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 547 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 98

10 (7*R*)-*N*-[5-bromo-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 98A

15 1-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-nitropiridin-2(1*H*)-ona

Una solución de 2-hidroxi-3-nitropiridina (1 g, 7,14 mmol), (*R*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (1,226 g, 9,28 mmol) y trifetilfosfina (2,81 g, 10,71 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo al 40 % en peso en tolueno (4,88 ml, 10,71 mmol) durante 15 minutos, se agitó a 0 °C durante 1 hora y durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatógrafieron sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (dd, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 7,6, 6,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 2H), 4,16 (dd, *J* = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 255 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 98B

30 5-bromo-1-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-nitropiridin-2(1*H*)-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 98A (270 mg, 1,062 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (284 mg, 1,593 mmol) y se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con agua (25 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se añadieron heptanos (2 ml). Precipitó un sólido de color amarillo. Este sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 % a 100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar más compuesto del título. Rendimiento total (205 mg, 0,615 mmol, 57,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (cd, *J* = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,0, 6,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 333 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 331 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 98C

45 3-amino-5-bromo-1-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]piridin-2(1*H*)-ona

Una solución del producto del ejemplo 98B (0,16 g, 0,480 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con cinc (0,314 g, 4,80 mmol), se agitó a temperatura ambiente 30 minutos, se trató con más cinc (0,031 g, 0,480 mmol), se agitó durante 30 minutos más, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,363 mmol, 76 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,45 (cd, *J* = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 4,36 (s a, 2H), 4,23 (dd, *J* = 13,7, 3,3 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 303 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 98D

60 (7*R*)-*N*-[5-bromo-1-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 98C (102 mg, 0,396 mmol), el producto del ejemplo 3B (109 mg, 0,360 mmol) y 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (205 mg, 0,539 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con trietilamina (150 µl, 1,079 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el

compuesto del título (100 mg, 0,184 mmol, 51,2 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,00 (dd, J = 9,3, 1,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 13,7, 4,0, 3,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 13,7, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 541 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 98E

(7*R*)-*N*-[5-bromo-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del producto del ejemplo 98D (28,4 mg, 0,052 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 6 M (1 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,050 mmol, 95 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,17 - 3,97 (m, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 2,94 (s a, 1H), 2,76 (s a, 1H), 1,68 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 503 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 501 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 99

Ácido 4-[3-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2*H*)-il]benzoico

#### Ejemplo 99A

4-[3-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2*H*)-il]benzoato de metilo

Una mezcla del producto del ejemplo 97D (23,9 mg, 0,042 mmol), ácido fenilborónico (15,52 mg, 0,127 mmol), acetato de paladio (II) (0,476 mg, 2,121 μmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (1,742 mg, 4,24 μmol) se trató con una corriente de N<sub>2</sub> durante 5 segundos y se trató con tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,043 mmol, 101 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,70 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 561 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 559 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 99B

Ácido 4-[3-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2*H*)-il]benzoico

Una solución del producto del ejemplo 99A (23,5 mg, 0,042 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se diluyó con metanol (1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se trató con HCl 1 M (aproximadamente 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 25 % al 100 % [200:1:1 de acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptano para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,027 mmol, 65,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 547 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 545 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 100

(7*R*)-*N*-[1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-2-oxo-5-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 100A

(7*R*)-*N*-(1-[[[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2-oxo-5-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 98D (37,6 mg, 0,069 mmol), ácido fenilborónico (25,3 mg, 0,208 mmol), hidrato de fosfato de potasio (47,8 mg, 0,208 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (2,84 mg, 6,92 μmol) se trató

con una corriente de N<sub>2</sub> durante 5 segundos, se trató con tetrahidrofurano (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 6 horas en atmósfera de N<sub>2</sub> y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 0,063 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 7,33 (dd, *J* = 6,1, 2,2 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 3,96 (ddd, *J* = 13,6, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,71 (ddd, *J* = 8,8, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 539 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 10 Ejemplo 100B

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidropropil]-2-oxo-5-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del producto del ejemplo 100A (33 mg, 0,061 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 6 M (1 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 25 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,048 mmol, 79 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 4,06 (c, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 501 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 25 Ejemplo 101

(7*R*)-*N*-[6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 85 (30,6 mg, 0,087 mmol) y 3,3-dimetilpirrolidina (55,6 mg, 0,561 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (40,9 mg, 86 %) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 1,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,08 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 102

1-(5-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]pirazin-2-il)prolina

#### 45 Ejemplo 102A

1-(5-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

El producto del ejemplo 94A (0,060 g, 0,145 mmol), pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,034 g, 0,198 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,051 g, 0,530 mmol) y paladaciclo de RuPhos (precatalizador de RuPhos) (0,021 g, 0,029 mmol) se trataron con dioxano (3 ml), después la mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,018 g, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 8,56 - 8,47 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 505,0 (M+H).

#### 60 Ejemplo 102B

1-(5-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]pirazin-2-il)prolina

El producto del ejemplo 102A (0,018 g, 0,036 mmol) y ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) se agitaron juntos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío

y el residuo se secó al vacío a 75 °C durante 1 hora. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un residuo de color beis (0,002 g, 13 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 8,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 449,1 (M+H).

5

**Ejemplo 103**

Ácido 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-4-metilpiridin-2-il)benzoico

10

**Ejemplo 103A**

(7*R*)-*N*-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

15 El producto del ejemplo 3B (0,163 g, 0,631 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,44 mmol) durante 1 hora, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El exceso de cloruro de tionilo se añadió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 1,2 ml), después se recogió el jarabe restante en 1,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una solución de 6-cloro-4-metilpiridin-2-amina (0,090 g, 0,631 mmol) en piridina (0,6 ml, 7,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml), después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 5 al 25 % de acetato de etilo-heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,164 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 7,84 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 383,2 (M+H).

20

25

**Ejemplo 103B**

3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-4-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo

30

El producto del ejemplo 103A (0,080 g, 0,209 mmol), ácido (3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,046 g, 0,209 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (10,71 mg, 0,015 mmol) y carbonato potásico (0,066 g, 0,481 mmol) en dimetoxietano (0,8 ml) y agua (0,4 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente del 10 % al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para producir el compuesto del título (0,055 g, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,03 (s, 1H), 8,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,59 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 525,1 (M+H).

35

40

**Ejemplo 103C**

Ácido 3-(6-((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-4-metilpiridin-2-il)benzoico

45

El producto del ejemplo 103B (0,054 g, 0,104 mmol) y ácido trifluoroacético (0,68 ml, 8,83 mmol) se agitaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y el material resultante se secó al vacío a 75 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo de color castaño (0,048 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 8,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469,1 (M+H).

50

55

**Ejemplo 104**

(7*R*)-*N*-(2-((2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

55

60

**Ejemplo 104A**

4-amino-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

60

65

Una mezcla de 6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (1 g, 5,81 mmol) e hidrazina monohidrato (15 ml, 309 mmol) se calentó a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y se añadió más hidrazina monohidrato (15 ml, 309 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se recogió en acetonitrilo (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido se

recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,66 g, 3,53 mmol, 60,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,66 (s a, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (s a, 2H); MS (ESI+) *m/z* 188 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 104B

(4*R*)-2,2-dimetil-4-[(2*S*)-oxiran-2-il]-1,3-dioxolano

Se trituró yoduro de trimetilsulfoxonio (5,07 g, 23,05 mmol) usando un mortero y una mano de mortero. Este sólido se combinó con una dispersión al 60 % hidruro sódico en aceite mineral (0,922 g, 23,05 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> y la mezcla sólida se mezcló vigorosamente con una barra de agitación magnética. Esta mezcla se trató gota a gota con dimetilsulfóxido anhidro (40 ml) (lentamente al principio y después más rápidamente al final) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió una solución de (*R*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxaldehído (1:1 con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (5 g, 19,21 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) mediante una cánula gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (2 x 50 ml). Las capas combinadas de metil *terc*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de metil *terc*-butil éter en pentano para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, 5,83 mmol, 30,3 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,13 (dd, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 3,86 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,02 (ddd, *J* = 6,2, 3,9, 2,6 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 4,8, 4,0 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 4,9, 2,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

#### Ejemplo 104C

25 (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(2*R*)-oxiran-2-il]-1,3-dioxolano

El compuesto del título (0,19 g, 1,318 mmol, 6,86 % de rendimiento) se recogió como el segundo isómero de elución a partir de la cromatografía sobre gel de sílice como se describe en el ejemplo 104B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,10 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 3,98 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 5,3, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 2,81 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

#### Ejemplo 104D

35 4-amino-2-[(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Una suspensión del producto del ejemplo 104A (97 mg, 0,520 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71,9 mg, 0,520 mmol) y el producto del ejemplo 104B (90 mg, 0,624 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con metil *terc*-butil éter (30 ml), se lavó con agua (dos veces, 15 ml y 15 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, se trató con gel de sílice (1,5 g) y se concentró a sequedad. Esta suspensión en gel de sílice del producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 0,317 mmol, 60,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (s a, 2H), 5,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,05 - 3,93 (m, 3H), 3,90 (dd, *J* = 7,2, 4,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 332 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 104E

50 (7*R*)-*N*-(2-[(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 3B (81 mg, 0,314 mmol), el producto del ejemplo 104D (104 mg, 0,314 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]piridinio (179 mg, 0,471 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con trietilamina (0,131 ml, 0,942 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con metil *terc*-butil éter (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), agua (15 ml) y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 30 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 0,094 mmol, 30,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,59 (ddd, *J* = 8,8, 5,1, 3,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 3H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 570 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 105

65 (7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-(3-oxo-6-fenil-2-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-trihidrobutil]-2,3-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida



Una solución del producto del ejemplo 104E (40 mg, 0,070 mmol) en metanol (2 ml) se trató con HCl 6 M (1 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 30 % al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,056 mmol, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,65 (dd, *J* = 6,6, 2,8 Hz, 2H), 7,40 (dc, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,19 (dt, *J* = 8,7, 3,4 Hz, 1H), 5,07 (s a, 2H), 4,90 - 4,87 (m, 2H), 4,80 (dd, *J* = 14,5, 3,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 14,5, 3,2 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,47 (dt, *J* = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 530 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 10 Ejemplo 106

(7*R*)-*N*-(2-((2*R*)-2-((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxi-etil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### 15 Ejemplo 106A

4-amino-2-((2*R*)-2-((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxi-etil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Una suspensión del producto del ejemplo 104A (53,0 mg, 0,283 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,1 mg, 0,283 mmol) y el producto del ejemplo 104C (49 mg, 0,340 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con agua (dos veces, 15 ml y 15 ml) y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se trató con gel de sílice (1,5 g) y se concentró a sequedad. Esta suspensión en gel de sílice del producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 0,157 mmol, 55,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,49 (s a, 2H), 4,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 332 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 106B

(7*R*)-*N*-(2-((2*R*)-2-((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxi-etil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 3B (50,6 mg, 0,196 mmol), el producto del ejemplo 106A (65 mg, 0,196 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (112 mg, 0,294 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con trietilamina (82 µl, 0,588 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), agua (15 ml) y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 30 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,035 mmol, 17,84 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,39 (dc, *J* = 7,7, 2,3 Hz, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,60 (ddd, *J* = 8,5, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 3H), 4,57 (dd, *J* = 13,9, 8,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 13,9, 2,9 Hz, 1H), 4,39 (td, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 570 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 45 Ejemplo 107

2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de (3*aR*,6*aS*)-2-metiloctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 minutos de un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,5 (d, 1H) 3,24 (s, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 459 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 108

2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-[5-(2-metilpropil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de (3aR,6aS)-2-isobutiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (6 equivalentes) y después diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 109

(7R)-2,2-difluoro-N-{6-[3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de 3-(metilsulfonil)pirrolidina (6 equivalentes) y después diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,1, 3,1 Hz, 1H), 3,98 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,04 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,81 (d, J = 1,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 110

(7R)-N-{6-[3-(clorometil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano sal de HCl (6 equivalentes) y después N,N-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se puso en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 3H), 1,97 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 111

(7R)-2,2-difluoro-N-{6-[(3R)-3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de (R)-3-(metilsulfonil)pirrolidina (6 equivalentes) y después N,N-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se puso en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J = 9,9, 8,3, 5,5 Hz, 1H), 3,19 (ddd,

$J = 9,9, 7,9, 6,4$  Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,62 - 2,40 (m, 2H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 1,81 (s, 3H). MS (ESI+)  $m/z$  482 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 112

- 5 (3R,4S)-1-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de 4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de (3R,4S)-metilo (CAS [156469-70-4], 6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100  $\mu$ l. Esto se puso en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 6,73 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,56 (dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,49 (t,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 3,16 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 1,84 (d,  $J = 5,4$  Hz, 4H). MS (ESI+)  $m/z$  538 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 113

- 25 (7R)-N-[6-(3-bencilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de 3-bencilpirrolidina (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100  $\mu$ l. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  7,94 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 3,3$  Hz, 2H), 6,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,40 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 2H), 3,49 (ddd,  $J = 9,8, 7,3, 2,5$  Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). MS (ESI+)  $m/z$  462 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 114

(7R)-2,2-difluoro-N-[6-(3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

45 A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de 3-(4-fluorofenil)pirrolidina (CAS [144620-11-1], 6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100  $\mu$ l. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  7,96 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 4H), 6,74 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 6,17 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,39 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,54 (dd,  $J = 9,2, 1,4$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 10,3, 7,5$  Hz, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 3,00 (t,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 4H). MS (ESI+)  $m/z$  498 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 115

- 60 Ácido 1-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-carboxílico

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de ácido 4,4-dimetilpirrolidin-3-carboxílico (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100  $\mu$ l. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA).

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,72 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,5, 6,4, 1,4 Hz, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,03 (ddd, *J* = 10,2, 8,4, 7,0 Hz, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 9,8, 7,8, 1,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,72 (ddq, *J* = 12,6, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,40 (dc, *J* = 12,2, 8,5 Hz, 1H). MS (ESI+) *m/z* 494 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 116

Ácido 1-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-4-metil-pirrolidin-3-carboxílico

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de ácido 4-metilpirrolidin-3-carboxílico (CAS [885952-85-2], 6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 6,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 3,49 (ddd, *J* = 9,8, 7,3, 2,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 462 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 117

Ácido 2-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-carboxílico

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de ácido octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-carboxílico (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,87 - 9,80 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 10,1, 7,6 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,42 (dt, *J* = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 3H), 1,52 - 1,33 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 488 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 118

(*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de pirrolidina (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,17 - 3,01 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,65 - 1,48 (m, 4H). MS (ESI+) *m/z* 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 119

(*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A un vial de 4 ml se le añadió el producto del ejemplo 85 (18 mg, 1 equivalente) seguido de piperidina (6 equivalentes) y después *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 3 equivalentes) en un volumen concentrado total de 100 µl. Esto se colocó en un agitador calentador y se dejó en agitación a 120 °C durante una noche. Una vez secos los residuos, se disolvieron en 1:1 DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 4H). MS (ESI+) *m/z* 418 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 120

Ácido 4-(6-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-3-metilbenzoico

### Ejemplo 120A

4-(6-aminopiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

Una mezcla de 6-cloropirid-2-amina (138,8 mg, 1,080 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (263,4 mg, 0,954 mmol) en dimetoxietano (2,5 ml) y agua (1,25 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (352,2 mg, 2,67 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (40,2 mg, 0,055 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,30), para proporcionar el compuesto del título (44,2 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 243 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 120B

4-(6-(((7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

El producto del ejemplo 3B (52,1, 0,202 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 120A (20,2 mg, 0,083 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (19,9 mg, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 483 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 120C

(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 120B (16,9 mg, 0,035 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (13,1 mg, 90 % de pureza, 0,092 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título (12,1 mg, 74 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121**

(7R)-N-[5-(3R,4R)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida y (7R)-N-[5-(3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 121A**

3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de *trans* *terc*-butilo

Una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,473 g, 2,55 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con hidróxido sódico (acuoso 2 M, 9,2 ml, 18,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración del material en bruto con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro, (0,155 g, 30 % de rendimiento). El material en bruto se recogió sin más purificación.

**Ejemplo 121B**

2,2,2-trifluoroacetato de *trans* pirrolidin-3,4-diol

El producto del ejemplo 121A (0,060 g, 0,295 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,46 ml, 5,97 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se volvió a secar al vacío 75 °C durante 1 hora. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,51 - 9,00 (a, 2H), 4,08 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,39 - 3,14 (m, 2H), 3,04 (dt, J = 12,1, 4,7 Hz, 2H). MS (DCI+) *m/z* 103,9 (M+H).

**Ejemplo 121C**

(7R)-N-[5-(3R,4R)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida y (7R)-N-[5-(3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 94A (0,040 g, 0,097 mmol), el producto del ejemplo 121B (0,028 g, 0,130 mmol), *terc*-butóxido de sodio (0,046 g, 0,483 mmol) y paladicio RuPhos (precatalizador de RuPhos) (0,014 g, 0,019 mmol) en dioxano (2 ml) se calentaron en el bloque de calentamiento precalentado a 85 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título (0,0021 g, 5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 1,68 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 437,1 (M+H).

**Ejemplo 122**

Ácido 3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino) piridin-2-il)-2-metilbenzoico

**Ejemplo 122A**

3-(6-aminopiridin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

6-cloropiridin-2-amina (0,257 g, 2 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,607 g, 2,200 mmol), carbonato potásico (0,663 g, 4,80 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,073 g, 0,100 mmol) en dimetoxietano (6 ml) y agua (3 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con del 10 al 60 % de acetato de etilo-heptanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,378 g, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,26 (m, 3H), 6,57 - 6,38 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 243,0 (M+H).

**Ejemplo 122B**

3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

5 El producto del ejemplo 3B (0,403 g, 1,560 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (3 ml, 41,1 mmol) durante 1 hora y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El jarabe restante se recogió en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una solución del producto del ejemplo 122B (0,378 g, 1,560 mmol) en piridina (1,4 ml, 17,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se recogió en la siguiente  
10 reacción sin más purificación. MS (APCI+) *m/z* 483,2 (M+H).

#### Ejemplo 122C

15 Ácido 3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-2-metilbenzoico

20 El producto del ejemplo 122B (0,753 g, 1,56 mmol) y trimetilsilanoato de potasio (0,600 g, 4,68 mmol) se agitaron en THF (20 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con 27 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 13,5 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 45 minutos. Esto después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) secuencialmente, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Una porción del residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0  
25 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469,1 (M+H).

#### 30 Ejemplo 123

Ácido 4-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-3-fluorobenzoico

#### 35 Ejemplo 123A

4-(6-aminopiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

40 6-cloropiridin-2-amina (0,257 g, 2 mmol), ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,436 g, 2,200 mmol), carbonato potásico (0,663 g, 4,80 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,073 g, 0,100 mmol) en dimetoxietano (6 ml) y agua (3 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 10 al 50 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,181 g, 37 % de rendimiento). RMN  
45 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,70 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 246,9 (M+H).

#### Ejemplo 123B

50 4-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

55 El producto del ejemplo 3B (0,190 g, 0,735 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,18 mmol) durante 1 hora, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El jarabe restante se recogió en 1,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una suspensión del producto del ejemplo 123A (0,181 g, 0,735 mmol) en piridina (0,7 ml, 8,65 mmol) y 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó tres veces con agua (3 x 3 ml) y salmuera (3 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. MS (APCI+) *m/z* 487,0 (M+H).

#### 60 Ejemplo 123C

65 Ácido 4-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-3-fluorobenzoico

El producto en bruto del ejemplo 123B (0,358 g, 0,735 mmol) en THF (9,2 ml) se trató con trimetilsilanoato de potasio

(0,283 g, 2,205 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 12,9 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 6,5 ml de HCl 1 N y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 45 minutos. Esto después se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) secuencialmente, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,186 g, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,34 (a, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,14 - 7,73 (m, 5H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 473,1 (M+H).

#### Ejemplo 124

15 (7*R*)-*N*-{6-[3-(ciclopropilsulfamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 124A

20 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-*N*-ciclopropilbencen-1-sulfonamida

Ácido (3-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)borónico (CAS [913835-28-6], 0,250 g, 1,037 mmol), 6-cloro-5-metilpiridin-2-amina (0,158 g, 1,110 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (0,053 g, 0,073 mmol) y carbonato potásico (0,330 g, 2,385 mmol) en dimetoxietano (2,8 ml) y agua (1,4 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml). Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 20 al 100 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título que se obtuvo en forma de un residuo de color dorado (0,166 g, 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,59 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,55 - 0,32 (m, 4H). MS (DCI+) *m/z* 304,0 (M+H).

#### Ejemplo 124B

35 (7*R*)-*N*-{6-[3-(ciclopropilsulfamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (0,141 g, 0,547 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol) durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite se recogió después en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una solución del producto del ejemplo 124A (0,166 g, 0,547 mmol) en piridina (0,52 ml, 6,43 mmol). Después, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,135 g, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 8,02 - 7,59 (m, 8H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,55 - 0,33 (m, 4H). MS (ESI+) *m/z* 544,1 (M+H).

#### Ejemplo 125

50 Ácido 3-(6-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-2-fluorobenzoico

#### Ejemplo 125A

55 3-(6-aminopiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo

Una mezcla de 6-cloropirid-2-amina (259,6 mg, 2,019 mmol) y ácido 2-fluoro-3-(etoxicarbonil)fenilborónico (438,0 mg, 2,066 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (589,3 mg, 4,26 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (83,9 mg, 0,115 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,28), para proporcionar el compuesto del título (246,6 mg, 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,4, 6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H),



1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 261 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 125B

5 3-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo

El producto del ejemplo 3B (57,4, 0,222 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 125A (49,7 mg, 0,306 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (62,8 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 8,09 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 501 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 125C

25 Ácido 3-(6-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}piridin-2-il)-2-fluorobenzoico

El producto del ejemplo 125B (59,8 mg, 0,119 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (54,4 mg, 90 % de pureza, 0,375 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (34,7 mg, 62 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,35 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 473 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 126

40 (*7R*)-*N*-[6-[3-(1,2-dihidroxi)etil]fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 126A

45 6-(3-etenilfenil)-5-metilpiridin-2-amina

Ácido (3-vinilfenil)borónico (0,125 g, 0,845 mmol), 6-cloro-5-metilpiridin-2-amina (0,129 g, 0,904 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (0,043 g, 0,059 mmol) y carbonato potásico (0,269 g, 1,943 mmol) en dimetoxietano (2,3 ml) y agua (1,2 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 50 % de acetato de etilo-heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (0,107 g, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55 - 7,26 (m, 5H), 6,85 - 6,72 (m, 1H), 6,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 - 5,80 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 2,11 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 211,0 (M+H).

#### Ejemplo 126B

(*7R*)-*N*-[6-(3-etenilfenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60 El producto del ejemplo 3B (0,131 g, 0,509 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol) durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, después el aceite resultante se recogió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una solución del producto del ejemplo 126A (0,107 g, 0,509 mmol) en piridina (0,5 ml, 6,18 mmol). Después, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El jarabe en bruto se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con del 5 al 25 % de acetato de etilo-heptanos, para producir el compuesto del título (0,068 g, 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,10

(s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,35 (m, 6H), 6,81 (dd, J = 17,7, 11,0 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 17,7, 0,9 Hz, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 5,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 451,1 (M+H).

### 5 Ejemplo 126C

(7*R*)-*N*-{6-[3-(1,2-dihidroxi)etil]fenil}-5-metilpiridin-2-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

10 Una solución del producto del ejemplo 126B (0,034 g, 0,075 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y *tert*-butanol (0,75 ml) se trató con *N*-óxido de 4-metilmorfolina (solución al 50 % en peso en agua; 0,028 ml, 0,136 mmol) y después tetraóxido de osmio (solución al 2,5 % en peso en *tert*-butanol; 0,047 ml, 3,77 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (3 x 3 ml), seguido de agua (3 ml) y salmuera (3 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0019 g, 5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 485,1 (M+H).

### 25 Ejemplo 127

Ácido 5-(6-{{(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino}-3-metilpiridin-2-il)tiofen-3-carboxílico

### 30 Ejemplo 127A

5-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,932 mmol), 6-cloro-5-metilpiridin-2-amina (0,142 g, 0,998 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (0,048 g, 0,065 mmol) y carbonato potásico (0,296 g, 2,144 mmol) en dimetoxietano (2,4 ml) y agua (1,2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después se añadió agua (35 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 10 al 50 % de acetato de etilo-heptanos, eluyentes) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,065 g, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 22,4, 8,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 248,9 (M+H).

### 45 Ejemplo 127B

5-(6-{{(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino}-3-metilpiridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo

El producto del ejemplo 3B (0,068 g, 0,262 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,85 mmol) durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El cloruro de tionilo residual se añadió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 ml). El aceite de color amarillo resultante se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) y se trató con una solución del producto del ejemplo 127A (0,065 g, 0,262 mmol) en piridina (0,25 ml, 3,09 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. MS (APCI+) *m/z* 489,0 (M+H).

### 60 Ejemplo 127C

Ácido 5-(6-{{(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino}-3-metilpiridin-2-il)tiofen-3-carboxílico

El producto del ejemplo 127B (0,120 g, 0,246 mmol) en THF (3 ml) se trató con trimetilsilanolato de potasio (0,095 g, 0,737 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, esta se trató con 4,4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2,6 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Esto después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase

inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,043 g, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (a, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 475,1 (M+H).

#### Ejemplo 128

Ácido 3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-fluorobenzoico

#### Ejemplo 128A

3-(6-aminopiridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 6-cloropirid-2-amina (256,3 mg, 1,994 mmol) y ácido 2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenilborónico (429,8 mg, 2,171 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó en una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadieron carbonato potásico (621,0 mg, 4,49 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (71,3 mg, 0,097 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción (35 ml) y esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en diclorometano (R<sub>f</sub> = 0,31), para proporcionar el compuesto del título (246,6 mg, 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 8,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,2, 8,6 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 7,5, 2,7, 0,8 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 247 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 128B

3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo

El producto del ejemplo 3B (57,2, 0,222 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 128A (79,5 mg, 0,323 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (104,8 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,6, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 487 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 128C

Ácido 3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-fluorobenzoico

El producto del ejemplo 128B (100,8 mg, 0,207 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (66,7 mg, 90 % de pureza, 0,468 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (73,3 mg, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,9, 8,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 473 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 129

Ácido 3-(6-((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-metil-

benzoico

### Ejemplo 129A

5 3-(6-aminopiridin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo

6-cloropiridin-2-amina (0,129 g, 1 mmol), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,304 g, 1,100 mmol), carbonato potásico (0,332 g, 2,400 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,037 g, 0,050 mmol) en dimetoxietano (3,4 ml) y agua (1,7 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color pardo oscuro en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 10 al 70 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,085 g, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 - 7,79 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 243,0 (M+H).

### Ejemplo 129B

20 3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo

El producto del ejemplo 3B (0,092 g, 0,355 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,68 ml, 9,32 mmol) durante 1 hora, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El exceso de cloruro de tionilo se añadió tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después se añadió una suspensión del producto del ejemplo 129A (0,086 g, 0,355 mmol) en piridina (0,6 ml, 7,42 mmol) y 1,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. MS (APCI+) m/z 483,3 (M+H).

### Ejemplo 129C

30 Ácido 3-(6-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)piridin-2-il)-4-metilbenzoico

El producto en bruto del ejemplo 129B (0,171 g, 0,355 mmol) en THF (4,5 ml) se trató con trimetilsilanolato de potasio (0,137 g, 1,065 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 6,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con 3,3 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite así obtenido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,047 g, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,05 - 7,83 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 469,1 (M+H).

### Ejemplo 130

50 (7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

### Ejemplo 130A

55 (2R)-1-(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-nitroanilino)propan-2-ol

A una solución de 3-fluoro-4-nitroanilina (10 g, 64,1 mmol) en acetato de etilo (125 ml) se le añadió (S)-2-((benciloxi)metil)oxirano (15,8 g, 96 mmol), seguido de la adición de cloruro de hierro (III) (0,520 g, 3,20 mmol). Se observó una exotermia a 28 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir más cloruro de hierro (III) (0,520 g, 3,20 mmol). Después de 30 minutos más, se añadió otra porción de cloruro de hierro (III) (0,520 g, 3,20 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de diluir con acetato de etilo (100 ml) y lavar con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite de color rojo oscuro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de 330 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-15 %/diclorometano para proporcionar 10,32 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. (50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 6,37 - 6,21 (m, 2H), 5,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 3,34 (ddd, J = 13,1, 6,4, 4,2 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,1, 7,1,

4,7 Hz, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H). MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 319 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 130B

5 (2*R*)-1-(benciloxi)-3-(2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilino)propan-2-ol

A una solución del ejemplo 130A (9,26 g, 28,9 mmol) en acetato de etilo (60 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (5,15 g, 28,9 mmol) en dos lotes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 330 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5 %/diclorometano para proporcionar 9,36 g del producto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. (81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,26 3,44 (m, 2H), 3,53 3,67 (m, 2H), 4,05 4,15 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,62 5,75 (m, 1H), 6,37 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,28 7,42 (m, 5H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>): M+H = 398,9.

#### Ejemplo 130C

(2*R*)-1-(4-amino-2-bromo-5-fluoroanilino)-3-(benciloxi)propan-2-ol

20 A una solución del ejemplo 130B (6,00 g, 15,03 mmol) en acetato de isopropilo (60 ml) se le añadió Pt al 5 %/C sulfurado (0,6 g, 0,311 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitó durante 17,5 horas a 344,738 kPa (50 psi) de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. (5,55 g, 100 %) RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 12,7, 4,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 12,5, 7,0 Hz, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>): M+H = 369,0.

#### Ejemplo 130D

30 (2*R*)-1-{4-amino-2-[4-(benciloxi)-3,3-dimetilbut-1-in-1-il]-5-fluoroanilino}-3-(benciloxi)propan-2-ol

A una suspensión de acetato de paladio (II) (0,058 g, 0,258 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,165 g, 0,388 mmol), yoduro de cobre (I) (0,074 g, 0,388 mmol) y carbonato potásico (5,36 g, 38,8 mmol) rociada con nitrógeno en 10 ml de acetonitrilo se le añadió una solución de ((2,2-dimetilbut-3-in-1-il)oxi)metil)benceno (4,86 g, 25,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) mediante una cánula. La reacción se roció con nitrógeno y después se añadió una solución del producto del ejemplo 130C (4,77 g, 12,92 mmol) en acetonitrilo (30 ml) mediante una cánula. La reacción se roció con nitrógeno otra vez y después se calentó a 80 °C durante 8 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través tierra de diatomeas y se lavó con acetonitrilo. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 120 g de gel de sílice con un gradiente del 25-35 % de acetato de etilo/heptanos durante 60 minutos para dar el compuesto del título (3,96 g, 8,31 mmol, 64,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 - 7,26 (m, 10H), 6,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,94 (ddd, J = 8,4, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>): M+H = 477.

#### Ejemplo 130E

(2*R*)-1-{5-amino-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-1-il}-3-(benciloxi)propan-2-ol

50 A una suspensión desgasificada de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (0,216 g, 0,831 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,158 g, 0,831 mmol) se le añadió el producto del ejemplo 130D (3,96 g, 8,31 mmol) en acetonitrilo (20 ml) mediante una cánula. La reacción se roció con nitrógeno y después se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite de color negro resultante se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro de amonio acuoso seguido de salmuera, seguido de la adición de 25 g de Si-tiol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se concentró. El material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 120 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 25-35 % de acetato de etilo/heptanos durante 60 minutos para dar el compuesto del título (2,431 g, 5,10 mmol, 61,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 (s, 4H), 4,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 1,38 (s, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>): M+H = 477.

#### Ejemplo 130F

65 (7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (203,7 mg, 0,789 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (250 µl) y *N,N*-dimetilformamida (50 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y piridina (1 ml). Se añadió el producto del ejemplo 130E (337,8 mg, 0,709 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano ( $R_f = 0,44$ ) para producir el compuesto del título (415,4 mg, 82 %). RMN  $^1\text{H}$  (501 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 6H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,15 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 5,09 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 4H), 4,13 (dd,  $J = 15,2, 8,6$  Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,64 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 3,56 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J = 9,7, 4,8$  Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J = 9,6, 6,4$  Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,41 (d,  $J = 3,9$  Hz, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  717 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 130G

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 130F (622 mg, 0,868 mmol) se disolvió en diclorometano (8,7 ml) y la solución resultante se enfrió a < -70 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió tricloruro de boro (4339 µl, 4,34 mmol) gota a gota y se observó una ligera exoterma (temperatura < -60 °C durante la adición). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se calentó a -30 °C. La mezcla se enfrió a -78 °C antes de inactivar con 0,5 ml de metanol. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se calentó a temperatura ambiente y se agitó con bicarbonato sódico saturado durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de separar las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de 12 g de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20-100 %/heptanos durante 15 minutos para dar del compuesto del título (410 mg, 88 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,09 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 2H), 4,13 (dd,  $J = 15,2, 8,7$  Hz, 1H), 3,92 (c,  $J = 6,1, 4,2$  Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,47 (dd,  $J = 11,0, 4,9$  Hz, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,1, 6,5$  Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  537 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 131

(7*R*)-*N*-(2-*terc*-butil-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (52,0, 0,201 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió 2-*terc*-butil-1*H*-indol-5-amina (52,8 mg, 0,280 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (65,5 mg, 76 %). RMN  $^1\text{H}$  (501 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 8,7, 2,0$  Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,06 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,39 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  429 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 132

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-3-(benciloxi)-2-hidropropil]-2-*terc*-butil-6-fluoro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

### Ejemplo 132A

(2*R*)-1-[4-amino-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluoroanilino]-3-(benciloxi)propan-2-ol

El producto del ejemplo 130C (124,5 mg, 0,337 mmol), Pd(OAc) $_2$  (4,4 mg, 0,020 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (16,7 mg, 0,039 mmol), yoduro de cobre (I) (17,0 mg, 0,089 mmol) y carbonato potásico (102,2 mg, 0,739) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 3,3-dimetilbut-1-ina (75,4 mg, 0,918 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos más, después se calentó a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más acetonitrilo (3 x 2 ml). El filtrado se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad con acetonitrilo (2 x 3 ml). El producto en bruto se usó sin más purificación.

### Ejemplo 132B

*(2R)*-1-(5-amino-2-*terc*-butil-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol

El producto en bruto del ejemplo 132A se disolvió en acetonitrilo (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (10,2 mg, 0,039 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,0 mg, 0,042 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 1 hora y se calentó a 80 °C durante 20 horas. La reacción se completó según la TLC (acetato de etilo al 10 % en diclorometano). La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más acetonitrilo (3 x 2 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (54,7 mg, 44 %, 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,47-4,27 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 371 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132C**

*(7R)*-*N*-{1-[(*2R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-*terc*-butil-6-fluoro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (49,4, 0,191 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 132B (50,1 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (38,6 mg, 47 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 6H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 4,05 (dtd, J = 8,5, 5,6, 5,1, 3,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ESI-) *m/z* 609 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 133**

*(7R)*-*N*-{2-*terc*-butil-1-[(*2R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-1*H*-indo1-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 132C (31,0 mg, 0,051 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y la solución resultante se enfrió a < -70 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 250 µl, 0,25 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se calentó a -30 °C. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C antes de inactivar con 0,5 ml de metanol y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (22,3 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (dtt, J = 8,1, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI-) *m/z* 519 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 134**

*(7R)*-*N*-{1-[(*2R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 134A**

{1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}metanol

Una solución de ciclobutano-1,1-diildimetanol (1,04 g, 8,95 mmol) en 1:1 tetrahidrofurano: *N,N*-dimetilformamida (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,358 g, 8,95 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con bromuro de bencilo (1,065 ml, 8,95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (50 ml) y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa de metil *terc*-butil éter se lavó con agua (25 ml) y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se

filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 3,39 mmol, 37,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 6H); MS (DCI) *m/z* 224 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 134B**

1-[(benciloxi)metil]ciclobutan-1-carbaldehído

10 Una solución de cloruro de oxalilo (0,594 ml, 6,79 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató gota a gota con DMSO (0,722 ml, 10,18 mmol) y se agitó durante 10 minutos a -78 °C y se trató con una solución del producto del ejemplo 134A (0,7 g, 3,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató gota a gota con trietilamina (1,892 ml, 13,57 mmol), se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después de dejó calentar a 0 °C. La mezcla se trató con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 1,518 mmol, 44,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 4H); MS (DCI) *m/z* 222 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 134C**

{[(1-etinilciclobutil)metoxi]metil}benceno

25 Una mezcla del producto del ejemplo 134B (0,3 g, 1,469 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,406 g, 2,94 mmol) en metanol anhidro (7,5 ml) se trató con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo al 10 % en acetonitrilo (2,82 g, 1,469 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (aproximadamente 30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 0,484 mmol, 33,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,16 (dddd, *J* = 9,2, 7,1, 5,9, 1,9 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H); MS (DCI) *m/z* 218 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 134D**

(2*R*)-1-[4-amino-2-({1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}etinil)-5-fluoroanilin]-3-(benciloxi)propan-2-ol

35

Un vial que contenía acetato de paladio (II) (3,04 mg, 0,014 mmol), yoduro de cobre (I) (3,87 mg, 0,020 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (8,66 mg, 0,020 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,1 mg, 0,406 mmol) se trató con una solución del producto del ejemplo 130C (50 mg, 0,135 mmol) y el producto del ejemplo 134C (28,5 mg, 0,142 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml). Se usaron tres porciones de 0,25 ml de acetonitrilo para lavar los reactivos en el fondo del vial. La atmósfera en el vial se trató con una corriente de N<sub>2</sub> durante 5 segundos. El vial se tapó y se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (12,3 mg, 0,025 mmol, 18,59 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,27 (m, 10H), 6,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 489 (M+H)<sup>+</sup>.

45

50

**Ejemplo 134E**

(2*R*)-1-(5-amino-2-({1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol

55 Una mezcla del producto del ejemplo 134D (12,3 mg, 0,025 mmol), bis(acetonitrilo)dichloropaldio (II) (3,27 mg, 0,013 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,397 mg, 0,013 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (7,8 mg, 0,016 mmol, 63,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,29 (m, 5H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 15,1, 8,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,58 (c, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 489 (M+H)<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 134F**

65



Cloruro de (7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonilo

Una solución del producto del ejemplo 3B (150 mg, 0,581 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (254 µl, 2,91 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,01 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 0,539 mmol, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,14 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H).

#### Ejemplo 134G

10 (7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-{1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 134E (7,8 mg, 0,016 mmol) y trietilamina (30 µl, 0,215 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) a 0 °C se trataron con el producto del ejemplo 134F (23 mg, 0,083 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,22 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 3H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,97 (dd, *J* = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,57 (c, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,45 (c, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,93 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 729 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 727 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 25 Ejemplo 134H

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

30 Una solución del producto del ejemplo 134G (10,8 mg, 0,015 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con tricloruro de boro 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (74,1 µl, 0,074 mmol), se agitó a -40 °C durante 15 minutos, se enfrió a -78 °C, se trató con metanol (0,2 ml) gota a gota, se dejó calentar a 0 °C, se trató con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se agitó durante 2 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [3:1 acetato de etilo:etanol] en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 10,94 µmol, 73,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,01 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 3H), 3,83 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,55 (c, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,43 - 2,07 (m, 6H), 1,96 (c, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 547 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 135

45 (7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 135A

50 {3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il}metanol

Una solución de oxetan-3,3-diildimetanol (0,53 g, 4,49 mmol) en 1:1 tetrahidrofurano:*N,N*-dimetilformamida (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,179 g, 4,49 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con bromuro de bencilo (0,534 ml, 4,49 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso seguido de la extracción con metil *tert*-butil éter (dos veces). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 5 % al 100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 1,969 mmol, 43,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

#### 60 Ejemplo 135B

3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-carbaldehído

65 Una solución de cloruro de oxalilo (0,345 ml, 3,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató gota a gota con DMSO (0,419 ml, 5,91 mmol), se agitó durante 10 minutos a -78 °C, se trató con una

solución del producto del ejemplo 135A (0,41 g, 1,969 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató gota a gota con trietilamina (1,098 ml, 7,88 mmol), se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se dejó calentar a 0 °C. La mezcla se trató con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 1,794 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H).

#### Ejemplo 135C

3-[(benciloxi)metil]-3-etiniloxetano

Una mezcla del producto del ejemplo 135B (0,37 g, 1,794 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,496 g, 3,59 mmol) en metanol anhidro (2,5 ml) se trató con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo al 10 % en acetonitrilo (2,8 g, 1,458 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio sin calentamiento. El residuo se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera secuencialmente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (206 mg, 1,019 mmol, 56,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,43 (s, 1H).

#### Ejemplo 135D

(2*R*)-1-[4-amino-2-({3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il}etinil)-5-fluoroanilino]-3-(benciloxi)propan-2-ol

Una mezcla de acetato de paladio (II) (3,04 mg, 0,014 mmol), yoduro de cobre (I) (3,87 mg, 0,020 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (8,66 mg, 0,020 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,1 mg, 0,406 mmol) y el producto del ejemplo 130C (50 mg, 0,135 mmol) se trató con una solución del producto del ejemplo 135C (54,8 mg, 0,271 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,057 mmol, 42,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,27 (m, 10H), 6,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,65-4,60 (s a, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,53 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,18 (dd, *J* = 12,7, 40 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 12,8, 7,5 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 491 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 135E

(2*R*)-1-(5-amino-2-{3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il}-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol

Una mezcla del producto del ejemplo 135D (27 mg, 0,055 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (2,86 mg, 0,011 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,096 mg, 0,011 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,027 mmol, 48,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,91 (dd, *J* = 15,1, 3,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 491 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 135F

(7*R*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-{3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il}-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del producto del ejemplo 135E (12 mg, 0,024 mmol) y trietilamina (3,41 μl, 0,024 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 ml) se trató con el producto del ejemplo 134F (13,53 mg, 0,049 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 6H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 2H), 4,69 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 15,3, 3,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 731

(M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 729 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 135G

- 5 (7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 135F (13 mg, 0,018 mmol), Pd al 10%/C (10 mg), y metanol (1 ml) se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante una noche. La atmósfera se intercambió con N<sub>2</sub> y la mezcla se trató con una corriente ligera de N<sub>2</sub> hasta que el disolvente se evaporó. El residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 3 ml) y se agitó durante 5 minutos, se mezcló con gel de sílice (0,5 g) y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [9:1 acetato de etilo:EtOH] en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 0,013 mmol, 71,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,10 (s a, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,94 (dd, *J* = 15,0, 3,1 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 14,9, 10,0 Hz, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,32 (s a, 1H), 1,70 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 549 (M-H).

#### Ejemplo 136

- 20 (7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1*H*-indo-1-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 136A

- 25 {1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}metanol

A una solución fría (0 °C) de 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano (5,00 g, 49,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,958 g, 49,0 mmol) en porciones. Se añadió bencilbromuro (5,82 ml, 49,0 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente dando como resultado una ligera exotermia. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se repartió entre solución 1 N de HCl y metil *tert*-butil éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con CHCl<sub>3</sub>: alcohol isopropílico (120 ml: 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 220 g, eluyendo con metil *tert*-butil éter al 10-70 %/heptanos para proporcionar 6,58 g del producto del título en forma de un aceite incoloro. (70 % de rendimiento) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,45-0,51 (m, 2H), 0,51-0,57 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,27 7,39 (m, 5H). MS (ESI+): M+H = 192,8.

#### Ejemplo 136B

- 40 1-[(benciloxi)metil]ciclopropanocarbaldéhidó

A una solución fría (0 °C) del ejemplo 136A (3,5 g, 18,21 mmol), DMSO (4,52 ml, 63,7 mmol) y trietilamina (8,88 ml, 63,7 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió piridina trióxido de azufre (7,24 g, 45,5 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 120 g de gel de sílice, eluyendo con metil *tert*-butil éter al 10-60 %/heptanos para proporcionar 2,66 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 1,15 (m, 2H), 1,24 (p, *J* = 4,4, 3,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,26 7,41 (m, 4H), 9,05 (s, 1H). MS (ESI+): M+H = 190,8.

#### Ejemplo 136C

- 55 {[(1-etinilciclopropil)metoxi]metil}benceno

A una suspensión fría (0 °C) del ejemplo 136B (2,6508 g, 13,93 mmol) y carbonato potásico (3,85 g, 27,9 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (2,300 ml, 15,33 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y metil *tert*-butil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 120 g, eluyendo con metil *tert*-butil éter al 0-20 %/heptanos para proporcionar 2,06 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,73 0,80 (m, 2H), 0,95 1,02 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,24 7,39 (m, 5H). MS (LC/MS): M+H = 187,0.

#### Ejemplo 136D

**(2R)-1-[4-amino-2-({1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}etil)il]-5-fluoroanilino]-3-(benciloxi)propan-2-ol**

5 Acetato de paladio (II) (9,6 mg, 0,043 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (25,7 mg, 0,060 mmol), yoduro de cobre (I) (14,0 mg, 0,064 mmol) y carbonato potásico (485,0 mg, 3,51) se suspendieron en acetonitrilo (10 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el producto del ejemplo 136C (281,4 mg, 1,511 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos más. Se añadió el producto del ejemplo 130C (425,7 mg, 1,153 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos más, después se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetonitrilo (10 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más acetonitrilo (3 x 2 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en diclorometano,  $R_f = 0,43$ ) para producir el compuesto del título (522,2 mg, 95 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,37 - 7,32 (m, 8H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,67 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,65 (ddd,  $J = 6,7, 5,2, 1,8$  Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (tdd,  $J = 5,6, 4,2, 1,6$  Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,41 (dd,  $J = 5,6, 2,3$  Hz, 2H), 3,14 (ddd,  $J = 12,6, 6,9, 4,3$  Hz, 1H), 2,92 (ddd,  $J = 12,2, 7,0, 5,0$  Hz, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  475 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 136E****(2R)-1-(5-amino-2-({1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}-6-fluoro-1H-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol**

20 El producto del ejemplo 136D (522,2 mg, 1,10 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (28,5 mg, 0,110 mmol) y yoduro de cobre (I) (21,5 mg, 0,103 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 1 hora y se calentó a 80 °C (21 horas). La reacción se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más acetonitrilo (3 x 2 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en diclorometano,  $R_f = 0,46$ ) para producir el compuesto del título (326,6 mg, 63 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38 - 7,10 (m, 11H), 6,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,09 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 2H), 3,58 - 3,37 (m, 4H), 1,04 - 0,95 (m, 1H), 0,85 (c,  $J = 4,1, 3,5$  Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  475 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 136F****(7R)-N(1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-({1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida**

35 El producto del ejemplo 3B (296,4 mg, 1,148 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (500  $\mu\text{l}$ ) y *N,N*-dimetilformamida (50  $\mu\text{l}$ ) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y piridina (2 ml). Se añadió el producto del ejemplo 136E (323,6 mg, 0,682 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en diclorometano,  $R_f = 0,44$ ) para producir el compuesto del título (326,6 mg, 63 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 10H), 7,15 (dd,  $J = 7,4, 2,0$  Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,15 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 5,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 4H), 4,16 (dd,  $J = 14,7, 8,9$  Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  715 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 136G****(7R)-N{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida**

50 El producto del ejemplo 136F (219,8 mg, 0,308 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (55,0 mg) y se suministró hidrógeno a la reacción mediante un globo. La reacción se agitó a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante 15 horas y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 50 % al 100 % de acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título (83,3 mg, 51 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,09 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,99 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,85 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,75 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,40 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,00 - 0,72 (m, 4H). MS (ESI+)  $m/z$  535 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 137****(7R)-N{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida****Ejemplo 137A**

*N*-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-5-fluoro-2,4-dinitroanilina

Una solución de 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzoceno (0,778 g, 3,81 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,732 ml, 4,19 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml) se trató gota a gota con una solución de (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (0,500 g, 3,81 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se eliminaron los volátiles al vacío y el material en bruto se repartió después entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 10 al 70 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,989 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 6,67 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,48 (cd, J = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 13,4, 4,9, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 13,3, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). MS (DCI+) *m/z* 333,0 (M+H).

**Ejemplo 137B***N*<sup>1</sup>-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-5-fluorobencen-1,2,4-triamina

El producto del ejemplo 137A (0,989 g, 3,14 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó (globo de hidrógeno) sobre una pequeña cantidad de paladio al 10 %-C durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 5 % de metanol-acetato de etilo, eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,365 g, 46 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,30 - 3,97 (m, 6H), 3,90 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

**Ejemplo 137C**

## 3-(benciloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol

Una solución de 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (2 g, 19,20 mmol) en THF (30 ml) se trató con hidruro sódico al 60 % (0,256 g, 6,40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se añadieron bromuro de bencilo (0,761 ml, 6,40 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,709 g, 1,920 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) secuencialmente, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (del 10 al 50 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,992 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 - 7,32 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 0,93 (s, 6H). MS (DCI+) *m/z* 195,0 (M+H).

**Ejemplo 137D**

## 3-(benciloxi)-2,2-dimetilpropanal

Una solución del producto del ejemplo 137C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y DMSO (3,6 ml, 50,7 mmol) se enfrió a 0 °C, después se añadió trietilamina (1,43 ml, 10,26 mmol). Se añadió complejo de piridina-trióxido de azufre (1,625 g, 10,21 mmol) en 5 porciones durante aproximadamente 40 minutos. Después de la adición final, la mezcla de reacción se continuó agitando a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió después en un embudo de decantación y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 15 % de acetato de etilo-heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,584 g, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 7,47 - 7,15 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,09 (s, 6H). MS (DCI+) *m/z* 210,0 (M+NH<sub>4</sub>).

**Ejemplo 137E**2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-1-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-6-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-amina

Una mezcla del producto del ejemplo 137B (0,100 g, 0,392 mmol), el producto del ejemplo 137D (0,075 g, 0,392 mmol) y bisulfito sódico (0,041 g, 0,392 mmol) en DMA (1,6 ml) se calentó a 130 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 10 % de metanol-acetato de etilo, eluyente) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,37 - 7,20 (m, 6H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,46 - 4,26 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 3,78 - 3,59 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 428,2 (M+H).

**Ejemplo 137F**

(7R)-N-(2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-1-[[4R]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 El producto del ejemplo 3B (0,080 g, 0,309 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,6 ml, 8,22 mmol) durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró al vacío y el exceso de cloruro de tionilo se añadió tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml cada vez). El jarabe de color amarillo restante se trató con una solución del producto del ejemplo 137E (0,132 g, 0,309 mmol) en piridina (0,6 ml, 7,42 mmol) y 1,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el aceite en bruto así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 20 al 70 % de acetato de etilo-heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,071 g, 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,15 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 5,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 6H), 4,13 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 668,3 (M+H).

#### 15 Ejemplo 137G

(7R)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El producto del ejemplo 137F (0,071 g, 0,106 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,2 ml) se enfrió a -78 °C y después se trató gota a gota con tricloruro de boro (solución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,53 ml, 0,530 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a 0 °C durante otros 30 minutos. Después, la mezcla se inactivó con 2 ml de metanol y se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,017 g, 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,14 - 4,88 (m, 3H), 4,59 - 4,36 (m, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* (M+H).

#### 30 Ejemplo 138

(7S)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### 35 Ejemplo 138A

(7S)-N-{1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 El producto del ejemplo 3A (50,3 mg, 0,195 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 130E (89,8 mg, 0,188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos a un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (85,0 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 6H), 7,33 - 7,18 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,34 (m, 4H), 4,14 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 4,02 (dtd, J = 8,4, 5,6, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 717 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 138B

(7S)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60 El producto del ejemplo 138A (77,0 mg, 0,107 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se enfrió a < -70 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 500 µl, 0,5 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con 0,5 ml de metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 %

de A para producir el compuesto del título (38,5 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 537 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 139

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

### Ejemplo 139A

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 19 (68,5 mg, 0,124 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (51,5 mg, 0,139 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 250 µl, 0,25 mmol) gota a gota y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (17 horas). La reacción se interrumpió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (32,4 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (dt, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,26 (m, 2H), 5,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,14 (ddd, J = 13,1, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 12,8, 11,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H). MS (ESI-) *m/z* 538 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 139B

4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

El producto del ejemplo 139A (32,4 mg, 0,060 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y agua (0,5 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (254,0 mg, 0,951 mmol), seguido de hidróxido potásico 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche (16 horas). La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (7,9 mg, 22 %). MS (ESI-) *m/z* 588 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 139C

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

El producto del ejemplo 139B (7,7 mg, 0,013 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (4,3 mg, 90 % de pureza, 0,030 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (3,8 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (t, 1H) 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 11,5, 1,8 Hz, 1H), 5,40 (ddd, J = 11,1, 8,4, 6,0 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,20 (ddd, J = 13,1, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 574 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 140

(*7R*)-*N*-[(2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 130G (176,8 mg, 0,330 mmol) se disolvió en ácido acético (1 ml). Se añadió cianoborohidruro

de sodio (93,1 mg, 1,481 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con metanol (1 ml), después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir una mezcla diastereomérica del ejemplo 140 y el 141. La mezcla de diastereómeros se separó por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna de 21 x 250 mm, 5 micrómetros CHIRALPAK OD-H con la muestra a una concentración de 25 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol para proporcionar el compuesto del título (51,3 mg, 29 %) como el primer isómero de elución. Tiempo de retención = 2,05 minutos. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 15,0, 12,7, 9,7 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 16,4, 5,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 539 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 141

(7*R*)-*N*-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

La mezcla de diastereómeros del ejemplo 140 se separó por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna de 21 x 250 mm, 5 micrómetros CHIRALPAK OD-H con la muestra a una concentración de 25 mg/ml en metanol con codisolvente de metanol para proporcionar el compuesto del título (51,3 mg, 29 %) como el segundo isómero de elución. Tiempo de retención = 2,81 minutos. La quiralidad se asignó de manera arbitraria. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 15,0, 12,7, 9,7 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 16,4, 5,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 539 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 142

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-(6-[4-[(metanosulfonyl)carbamoil]fenil]-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del producto del ejemplo 83 (0,042 g, 0,090 mmol), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU, 0,043 g, 0,134 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,287 mmol) en THF (0,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, momento en el que se observó una mezcla turbia de color blanco. La mezcla se trató con cloruro de litio (1,2 mg, 0,029 mmol) y metanosulfonamida (10,8 mg, 0,114 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,60 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 546,0 (M+H).

#### Ejemplo 143

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 143A

2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-5-amina

Se disolvió 2-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-6-fluoro-5-nitro-1*H*-indol (CAS [1152311-77-7], 0,297 g, 0,867 mmol) en ácido acético (7,4 ml) y se trató con polvo de cinc (1,134 g, 17,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se diluyó con 220 ml de acetato de etilo y se filtró a través de un embudo de cristal sinterizado. El filtrado se lavó cuatro veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que el pH de los lavados acuosos fue pH 8-9. Después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, que se recogió en la etapa siguiente sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 7H), 6,92 (m, 2H), 6,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 313,1 (M+H).

#### Ejemplo 143B



(7*R*)-*N*-[2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 5 El producto del ejemplo 3B (0,111 g, 0,430 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,82 ml, 11,23 mmol) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, después el exceso de cloruro de tionilo se añadió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El aceite de color amarillo resultante se trató con una solución del producto del ejemplo 143A (0,134 g, 0,43 mmol) y piridina (0,41 ml, 5,07 mmol) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos a un gradiente lineal del 95-10 % de A), proporcionando el compuesto del título en forma de un semisólido de color púrpura oscuro (0,107 g, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,91 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 5H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 6,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 553,0 (M+H).

#### Ejemplo 143C

- 20 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 143B (0,050 g, 0,090 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se hidrogenó (globo) sobre Pd al 10 %-C durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo así obtenido se secó adicionalmente al vacío a 75 °C durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,033 g, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,26 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 463,1 (M+H).

#### 30 Ejemplo 144

Ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxílico

#### 35 Ejemplo 144A

5-[(1*S*,3*E*)-1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-[[*S*]-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]propil]pirazin-2-carboxilato de metilo

- 40 Una solución de diisopropilamina (163 µl, 1,143 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (437 µl, 1,091 mmol) y se agitó durante 15 minutos. En un matraz independiente, una solución del producto del ejemplo 89A (140 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C se trató durante 1 minuto con la solución de diisopropilamina de litio. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 5-formilpirazin-2-carboxilato de metilo (n.º CAS 710322-57-9) (86 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se enfrió a -30 °C, se trató con una solución de ácido acético al 10 % en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material en bruto se cromatografió sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 25-100 % en heptanos. Las fracciones recogidas se concentraron y se concentraron sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,82 - 8,81 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,43 (c, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (dd, *J* = 13,6, 6,4 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 13,7, 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). LC/MS (ESI+) *m/z* 436 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 144B

5-[(2*R*,4*E*)-7-metoxi-4-[[*S*]-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxilato de metilo

- 60 Una solución del producto del ejemplo 144A (21,3 mg, 0,049 mmol) y trifenilfosfina (15,39 mg, 0,059 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (55,7 µl, 0,122 mmol) durante 3 minutos, se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,27 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 1H),

4,06 (s, 3H), 3,96 (dd,  $J = 17,5, 3,2$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (dd,  $J = 17,5, 12,1$  Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 144C

5 Ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxílico

#### Etapa 1:

10 Una solución del producto del ejemplo 144B (15 mg, 0,036 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (4,08 mg, 0,108 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (180 µl, 0,719 mmol), se agitó a 0 °C 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (30 ml, descartada) y agua (15 ml). La capa acuosa se basificó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar una relación 6:4 de 5-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxilato de metilo y {5-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-il}metanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (d,  $J = 1,3$  Hz, 0,6H), 9,04 (s, 0,6H), 8,86 (s, 0,4H), 8,63 (s, 0,4H), 7,46 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 6,68 - 6,59 (m, 1H), 6,55 (d,  $J = 2,5$  Hz, 0,6H), 6,52 (d,  $J = 2,6$  Hz, 0,4H), 5,42 (dd,  $J = 11,5, 2,0$  Hz, 0,6H), 5,36 (dd,  $J = 11,5, 1,5$  Hz, 0,4H), 4,90 (s, 0,8H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,09 (s, 1,8H), 3,83 (s, 1,8H), 3,82 (s, 1,2H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  299 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> y 271 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

25 Se trató una solución de los productos de la etapa 1 (10 mg, 0,032 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) con una solución del ejemplo 134F (17,55 mg, 0,063 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml) y metil *tert*-butil éter (30 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar una mezcla de -{5-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-il}metil(*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxilato y 5-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxilato de metilo en una relación 1:1.

#### Etapa 3:

35 Se diluyó una solución de los productos de la etapa 2 en tetrahidrofurano (0,5 ml) con metanol (0,5 ml) y se trató con 8 gotas de NaOH 1 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se trató con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente del 25 %-100 % de acetato de etilo en heptano y eluyendo después con un gradiente del 0 %-100 % de [10:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como el segundo producto de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 5,60 - 5,53 (m, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 5,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,18 (c,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI-)  $m/z$  540 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 145

50 Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico

#### Ejemplo 145A

55 1-(2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-ona

60 Una solución de 2'-metoxi-4'-(trifluorometoxi)acetofenona (5 g, 21,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -25 °C, se trató gota a gota con tricloruro de boro 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21,35 ml, 21,35 mmol) durante 5 minutos. Se inactivó la mezcla vertiéndola en hielo. La mezcla se dejó calentar y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,50 g, 20,44 mmol, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 2,63 (s, 3H).

#### Ejemplo 145B

65 (S)-*N*-{(1*E*)-1-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]etiliden}-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 145A (1,36 g, 6,18 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (2,99 g, 24,71 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (12 ml) se trató con etóxido de (IV) (5,64 g, 24,71 mmol) y se calentó a 110 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 horas y se enfrió. La mezcla se agitó y se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) y después con agua (100 ml), lo que dio como resultado un sólido precipitado inmediatamente de la solución. La suspensión se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,83 g, 2,57 mmol, 41,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,37 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (ddd, J = 9,0, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

#### Ejemplo 145C

6-[(1S,3E)-1-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino}propil]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución de diisopropilamina (1,493 ml, 10,48 mmol) en tetrahidrofurano (14,5 ml) se enfrió a -20 °C, se trató con n-butilitio 2,5 M en hexanos (4,00 ml, 10 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos para proporcionar diisopropilamina de litio 0,5 M en tetrahidrofurano. En un matraz independiente, se trató una solución del ejemplo 145B (416 mg, 1,287 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -40 °C con diisopropilamina de litio 0,5 M en tetrahidrofurano (4912 µl, 2,456 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 6-formilnicotinato de metilo (193 mg, 1,170 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a -40 °C y se inactivó con la adición de 2 ml de ácido acético al 20 % en tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (81,2 mg, 0,166 mmol, 14,21 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,94 - 4,90 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145D

6-[(2R,4E)-4-[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 145C (81,2 mg, 0,166 mmol) y trifetilfosfina (52,3 mg, 0,199 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (189 µl, 0,416 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluyó con heptanos y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (51,2 mg, 0,109 mmol, 65,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 - 9,18 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 20 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 12,5, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 17,6, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 17,6, 12,5 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 471 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145E

6-[(2R,4R)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 145D (51,2 mg, 0,109 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (12,35 mg, 0,326 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (336 µl, 1,345 mmol), se agitó durante 5 minutos a 0 °C y a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (30 ml) y agua (5 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se extrajo con HCl 0,1 M (5 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se descartó. Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (29,2 mg, 0,079 mmol, 72,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 - 9,18 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,73 (ddd, J = 13,1, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 352 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145F

6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 145E (29,2 mg, 0,079 mmol) y trietilamina (22,10 µl, 0,159 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en

atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (24,12 mg, 0,087 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más solución del ejemplo 134F y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 0,081 mmol, 102 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,46 (td, *J* = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,6, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,64 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 609 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145G

Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico

Se trató una solución del ejemplo 145F (26,1 mg, 0,043 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) con NaOH 1 M (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se trató con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,029 mmol, 66,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (td, *J* = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 13,5, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 593 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 146

Ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxílico

#### Ejemplo 146A

5-[(1*S*,3*E*)-1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino}propil]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 89A (300 mg, 1,114 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -40 °C se trató con diisopropilamina de litio al 0,5 M en tetrahidrofurano (4253 µl, 2,126 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 5-formilpicolinato de metilo (167 mg, 1,013 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C y después se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -40 °C y se inactivó con la adición de 2 ml de ácido acético al 20 % en tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,18 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,40 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (dd, *J* = 13,5, 7,4 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 146B

5-[(2*R*,4*E*)-7-metoxi-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 146A (46,2 mg, 0,106 mmol) y trifenilfosfina (33,5 mg, 0,128 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (121 µl, 0,266 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluyó con heptanos y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,067 mmol, 63,2 % de rendimiento) que estaba contaminado con óxido de trifenilfosfina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (dd, *J* = 17,4, 3,0 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 17,4, 12,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 417 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 146C

5-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 146B (28 mg, 0,067 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (7,63 mg, 0,202 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (336 µl, 1,345 mmol), se agitó durante 5 minutos a 0 °C y a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (30 ml) y agua (5 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se extrajo con HCl 0,1 M (5 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se descartó. Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al compuesto del título (18,6 mg, 0,059 mmol, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 1,90 (c, *J* = 11,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 315 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 146D

5-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 146C (21,4 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (18,98 µl, 0,136 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (20,72 mg, 0,075 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más de la solución del ejemplo 134F y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,54 (ddd, *J* = 13,2, 6,1, 1,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,66 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 555 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 146E

Ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxílico

35 Se trató una solución del ejemplo 146D (14,4 mg, 0,026 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) con NaOH 1 M (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,024 mmol, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,58 (ddd, *J* = 13,5, 6,1, 1,8 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,66 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 539 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 45 Ejemplo 147

*trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

#### 50 Ejemplo 147A

*cis*-4-[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de metilo

55 Un vial que contenía una solución del ejemplo 145A (2,39 g, 10,86 mmol) en tolueno (4 ml) se trató con 4-formilciclohexanocarboxilato de *trans* metilo (1,848 g, 10,86 mmol), se trató con ácido acético (0,746 ml, 13,03 mmol), se trató con pirrolidina (0,898 ml, 10,86 mmol) y se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl 1 M (30 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones mixtas de los isómeros se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a cromatografiar sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos. El compuesto del título (0,81 g, 20 % de rendimiento) se obtuvo como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 2H), 4,30 (dt, *J* = 9,2, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,53 (m, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 414 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

65

#### Ejemplo 147B

*trans*-4-[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de metilo

5 Se obtuvo el compuesto del título (2,88 g, 71 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución a partir de la separación por cromatografía descrita en el ejemplo 147A. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (dd, *J* = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 4,25 (ddd, *J* = 12,9, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,74 (dd, *J* = 16,7, 12,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 16,7, 3,2 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J* = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 3H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,74 (dddq, *J* = 12,1, 9,1, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 414 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 147C

*trans*-4-[(2*S*,4*E*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo y *trans*-4-[(2*R*,4*E*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

15 Una mezcla del ejemplo 147B (0,21 g, 0,564 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,137 g, 1,128 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (0,515 g, 2,256 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se trató con agua (50 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo del filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (ddd, *J* = 12,2, 6,1, 2,6 Hz, 0,5H), 3,99 (ddd, *J* = 12,5, 6,0, 2,5 Hz, 0,5H), 3,88 (dd, *J* = 16,8, 2,6 Hz, 0,5H), 3,55 (dd, *J* = 17,3, 2,6 Hz, 0,5H), 3,00 (dd, *J* = 17,3, 12,6 Hz, 0,5H), 2,71 (dd, *J* = 16,8, 12,2 Hz, 0,5H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,14 (m, 14H); LC/MS (ESI+) *m/z* 490 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147D

30 *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 147C (274 mg, 0,56 mmol) en etanol (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (42,4 mg, 1,120 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se trató con gel de sílice (aproximadamente 1,5 g) y se concentró. Esta suspensión en gel de sílice se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [1:1 acetato de etilo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (59,9 mg, 0,122 mmol, 21,76 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,77 (ddd, *J* = 8,6, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 4,64 (dt, *J* = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (ddd, *J* = 11,6, 5,6, 1,3 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,06 (ddt, *J* = 9,8, 6,1, 3,4 Hz, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,32 - 1,12 (m, 14H); LC/MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147E

45 *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título (75,2 mg, 0,153 mmol, 27,3 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución a partir de la separación cromatográfica tal como se describe en el ejemplo 147D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,57 (td, *J* = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,61 (ddd, *J* = 13,4, 5,8, 1,2 Hz, 1H), 2,24 (tt, *J* = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,87 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,44 (dtt, *J* = 18,1, 8,6, 4,3 Hz, 2H), 1,33 - 1,13 (m, 14H); LC/MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147F

55 *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 147D (59 mg, 0,120 mmol) en etanol (3 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (300 μl, 1,200 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [10:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> para eliminar el ácido fórmico, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (35,4 mg, 0,091 mmol, 76 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 12,9, 5,8, 1,3 Hz, 1H), 2,11 - 2,01

(m, 3H), 1,90- 1,82 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,31 - 1,11 (m, 5H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  371 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147G

5

*trans*-4-[(2S,4,S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

10

Una solución del ejemplo 147F (35,4 mg, 0,091 mmol) y trietilamina (25,5  $\mu$ l, 0,183 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (30,3 mg, 0,110 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 0,070 mmol, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,67 - 6,65 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 (ddd, *J* = 10,9, 9,0, 6,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 3H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 - 1,39 (m, 5H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (cd, *J* = 13,8, 13,0, 3,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  628,6 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 148

*trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

25

#### Ejemplo 148A

*trans*-4-[(2R,4R)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

30

Una solución del ejemplo 147E (74 mg, 0,151 mmol) en etanol (3 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (376  $\mu$ l, 1,505 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [10:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para eliminar el ácido fórmico, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (52,2 mg, 0,135 mmol, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,44 (dd, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 3H), 3,91 (ddd, *J* = 11,6, 5,5, 1,1 Hz, 1H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,11 (m, 5H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  371 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

40

#### Ejemplo 148B

*trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

45

Una solución del ejemplo 148A (52,2 mg, 0,135 mmol) y trietilamina (37,6  $\mu$ l, 0,269 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (44,7 mg, 0,162 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % (durante 9 minutos) de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 0,099 mmol, 73,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,91 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (dd, *J* = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,63 - 1,37 (m, 4H), 1,30 - 1,08 (m, 5H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  628,6 (M+H)<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo 149

60

Ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

65

Una solución del ejemplo 147G (34,5 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH 1 M (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 55 °C durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del

título (30 mg, 0,050 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,67 - 6,66 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,32 (tt, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,24 (ddd, *J* = 12,8, 6,1, 1,2 Hz, 1H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 3H), 1,32 - 1,13 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 600 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 150

10 Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

15 Una solución del ejemplo 148B (47,2 mg, 0,075 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 55 °C durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,068 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,31- 5,23 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64 - 1,40 (m, 4H), 1,32 - 1,11 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 600 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 151

25 Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico

### Ejemplo 151A

1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona

30 Una solución del ejemplo 156A (1,51 g, 7,47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,53 g, 16,79 mmol), trietilamina (3,12 ml, 22,36 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,137 g, 1,121 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se repartió entre metil *tert*-butil éter (100 ml) y agua (25 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con ácido cítrico al 5 % (25 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título (2,37 g, 7,49 mmol, 100 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,29 (s, 6H); LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 151B

40 (S)-*N*-{(1*E*)-1-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(difluorometoxi)fenil]etiliden}-2-metilpropan-2-sulfonamida

45 Una solución del ejemplo 151A (2,37 g, 7,49 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,816 g, 14,98 mmol) en tolueno (15 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (6,21 ml, 30,0 mmol), se agitó a 90 °C durante una noche y se enfrió. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se trató con agua (100 ml), se agitó vigorosamente durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (2,084 g, 4,97 mmol, 66,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 7,3, 5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,23 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 151C

55 6-[(1*S*,3*E*)-3-[4-(difluorometoxi)-2-hidroxifenil]-1-hidroxi-3-[(S)-2-metilpropan-2-sulfonil]imino]propil]piridin-3-carboxilato de metilo

60 Una solución de diisopropilamina (280 µl, 1,965 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (720 µl, 1,801 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con una solución del ejemplo 151B (687 mg, 1,637 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de 6-formilnicotinato de metilo (270 mg, 1,637 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se agitó a -78 °C durante 1 hora, se dejó calentar a -10 °C durante 1 hora, se trató gota a gota con una solución de ácido acético (281 µl, 4,91 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar productos que contenían el grupo protector de sililo (primera elución), seguido del compuesto del título que eluyó más tarde. Las fracciones que contenían el grupo protector de sililo se



combinaron, se concentraron a sequedad, se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se enfriaron a 0 °C, se trataron con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio 1 M en tetrahidrofurano (1637 µl, 1,637 mmol) y se agitaron a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (50 ml) y solución al 5 % de ácido cítrico (25 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se

5 cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar más compuesto del título. Las dos porciones del compuesto del título se combinaron para proporcionar 192 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 471 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### Ejemplo 151D

6-[(2*R*,4*E*)-7-(difluorometoxi)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

15

Una solución del ejemplo 151C (192 mg, 0,408 mmol) y trifeniilfosfina (128 mg, 0,490 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (465 µl, 1,020 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con heptanos y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 6,58 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 4H), 3,31 (dd, J = 17,6, 12,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 151E

6-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

25

Una solución del ejemplo 151D (136 mg, 0,301 mmol) en metanol (5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (22,74 mg, 0,601 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (22,74 mg, 0,601 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (1052 µl, 4,21 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se repartió entre metil *tert*-butil éter (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa de metil *tert*-butil éter se extrajo con HCl 1 M (5 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron dos veces con acetato de etilo (30 ml y 15 ml). Estas capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 0,280 mmol, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (c, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,72 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,85 (c, J = 11,4 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 334 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

30

35

40

#### Ejemplo 151F

6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

45

Una solución del ejemplo 151E (62 mg, 0,177 mmol) y trietilamina (49,3 µl, 0,354 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (58,7 mg, 0,212 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con 5 gotas de solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

50

#### Ejemplo 151G

Ácido 6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico

55

Una solución del ejemplo 151F (105 mg, 0,177 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se diluyó con metanol (1,5 ml), se trató con NaOH 1 M (aproximadamente 1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se trató con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptano para proporcionar el producto impuro. El producto se cromatografió otra vez sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de elución con 200:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,06 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d,

60

65

$J = 8,1$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (t,  $J = 74,1$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 0,6$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,51 (dd,  $J = 11,8, 1,8$  Hz, 1H), 5,40 (ddd,  $J = 11,2, 8,6, 6,3$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 90$  Hz, 1H), 4,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,38 (ddd,  $J = 13,0, 6,0, 1,9$  Hz, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,58 (s, 3H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  577 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 152**

*trans*-4-[(2S,4S)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

10

**Ejemplo 152A**

*trans*-4-(7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il)ciclohexan-1-carboxilato de metilo

15

Una solución de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (0,703 g, 4,23 mmol) y *trans*-4-formilciclohexan-1-carboxilato de metilo (0,72 g, 4,23 mmol) en metanol (15 ml) se trató con pirrolidina (0,700 ml, 8,46 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 1 M (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 6,40 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,19 (ddd,  $J = 12,7, 6,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,68 (dd,  $J = 16,6, 12,8$  Hz, 1H), 2,58 (dd,  $J = 16,6, 3,2$  Hz, 1H), 2,29 (tt,  $J = 12,2, 3,4$  Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,57 -1,39 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 2H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

**Ejemplo 152B**

*trans*-4-[(2S,4E)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo y *trans*-4-[(2R,4E)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

30

Una mezcla del ejemplo 152A (0,78 g, 2,450 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,297 g, 2,450 mmol) en tolueno (25 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (2,235 g, 9,80 mmol) y se agitó a 90 °C durante 5 horas, se calentó a 110 °C durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se trató con agua (25 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos. La cromatografía separó los isómeros solamente de manera parcial y proporcionó 0,34 g de un producto enriquecido en *trans*-4-[(2S,4E)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo como el primer isómero de elución [RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 4,12 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,96 (ddd,  $J = 12,5, 6,0, 2,7$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,44 (dd,  $J = 17,2, 2,6$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 17,2, 12,6$  Hz, 1H), 2,25 (tt,  $J = 12,0, 3,2$  Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,95 -1,87 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,54 -1,38 (m, 2H), 1,34 -1,12 (m, 14H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  436 (M+H)<sup>+</sup>], y 0,42 g de un producto enriquecido en *trans*-4-[(2R,4E)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo como el segundo isómero de elución [RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,54 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,12 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,02 (ddd,  $J = 12,2, 6,1, 2,7$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (dd,  $J = 16,7, 2,7$  Hz, 1H), 2,66 (dd,  $J = 16,7, 12,2$  Hz, 1H), 2,26 (tt,  $J = 12,1, 3,3$  Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,33 -1,12 (m, 14H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  436 (M+H)<sup>+</sup>].

35

40

45

50

**Ejemplo 152C**

*trans*-4-[(2S,4S)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

55

Una solución del producto del ejemplo 152B enriquecido en *trans*-4-[(2S,4E)-7-metoxi-4-[[*(R)*-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (0,33 g, 0,758 mmol) en etanol (8 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,057 g, 1,515 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (0,057 g, 1,515 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % - 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (157 mg) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (dd,  $J = 8,4, 0,9$  Hz, 1H), 6,47 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,54 (td,  $J = 10,8, 6,1$  Hz, 1H), 4,12 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,91 - 3,84 (m,

60

65

1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J = 37,5, 12,5$  Hz, 1H), 2,58 (ddd,  $J = 13,3, 6,0, 1,3$  Hz, 1H), 2,24 (tt,  $J = 12,3, 3,5$  Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,74 (dt,  $J = 13,2, 11,5$  Hz, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 14H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  317 (100 %) (M - tBuSONH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 438 (30 %) (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 152D

*trans*-4-[(2S,4S)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 152C (157 mg, 0,359 mmol) en etanol (9 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 4 M en dioxano (897 µl, 3,59 mmol), se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml). Después de reposar durante una noche, el residuo contenía un sólido. El residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,49 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,13 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,07 (dd,  $J = 11,2, 5,9$  Hz, 1H), 3,86 (dd,  $J = 11,5, 5,5$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,26 (tt,  $J = 12,2, 3,3$  Hz, 1H), 2,21- 2,15 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 5H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,32 - 1,11 (m, 5H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  317 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 152E

*trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 152D (50,5 mg, 0,151 mmol) y trietilamina (42,2 µl, 0,303 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (50,3 mg, 0,182 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (72,2 mg, 0,126 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,56 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,95 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,12 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,88 (dd,  $J = 11,2, 5,6$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 4H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,29 - 1,08 (m, 5H); MS (ESI-)  $m/z$  572 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo 153

*trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

## Ejemplo 153A

*trans*-4-[(2R,4R)-7-metoxi-4-[(R)-2-metilpropan-2-sulfonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del producto de 152B enriquecido en *trans*-4-[(2R,4E)-7-metoxi-4-[(R)-2-metilpropan-2-sulfonil]imino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (0,42 g, 0,964 mmol) en etanol (10 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,073 g, 1,928 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (50 mg) y se agitó durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 % - 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] el compuesto del título (191 mg, 0,436 mmol, 45,3 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,61 (dt,  $J = 11,3, 6,7$  Hz, 1H), 4,13 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,86 (dd,  $J = 10,5, 5,6$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 3H), 1,90- 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,12 (m, 14H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  317 (100 %) (M - tBuSONH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 438 (30 %) (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 153B

*trans*-4-[(2R,4R)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 153A (191 mg, 0,436 mmol) en etanol (11 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 4 M en dioxano (1091 µl, 4,36 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó

(MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml). Después de reposar durante una noche, el residuo contenía un sólido. El residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,26 (tt, *J* = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 5H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 3H), 1,31 - 1,12 (m, 5H); LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 153C

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 153B (77,4 mg, 0,232 mmol) y trietilamina (64,7 µl, 0,464 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se recogió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (77 mg, 0,279 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 0,181 mmol, 78 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (dd, *J* = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 3H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 - 1,07 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 572 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 154

Ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Una solución del ejemplo 152E (53,3 mg, 0,093 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se diluyó con metanol (1,5 ml), se trató con NaOH 1 M (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 55 °C durante 30 minutos, se enfrió, se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (48,8 mg, 0,089 mmol, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 3H), 1,32 - 1,12 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 544 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 155

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Una solución del ejemplo 153C (97,7 mg, 0,170 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se diluyó con metanol (1,5 ml), se añadió NaOH 1 M (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 55 °C durante 30 minutos, se enfrió, se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (83,3 mg, 0,153 mmol, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,32 - 1,10 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 544 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 156

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

### Ejemplo 156A

1-(4-(difluorometoxi)-2-hidroxifenil)etan-1-ona

Una suspensión de 2',4'-dihidroxiacetofenona (4,57 g, 30,0 mmol) y carbonato potásico en polvo (6,22 g, 45,0 mmol) se agitó en atmósfera de nitrógeno en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua (3,0 ml [desoxigenado mediante burbujeo

de nitrógeno a través del agua durante una noche]) durante aproximadamente diez minutos para dar una suspensión que se calentó a 90 °C. Después se añadió lentamente una solución de clorodifluoroacetato de sodio (5,03 g, 33,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a la mezcla caliente durante 30 minutos. La suspensión se volvió muy espesa y ocasionalmente se hizo girar a mano. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, lentamente se inactivó con ácido cítrico acuoso 1 M (30 ml) y se extrajo tres veces con metil *terc*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso 0,1 M (20 ml), después con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con del 10 al 15 % de metil *terc*-butil éter/heptanos) para dar 3,14 g de un aceite transparente (52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,53 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H); MS (DCI) *m/z* 203 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156B

*trans*-4-[7-(difluorometoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de metilo

El ejemplo 156A (607 mg, 3,00 mmol) y 4-formilciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo (562 mg, 3,3 mmol) se agitaron juntos, se mezclaron con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio al 15 % sobre alúmina (3,0 g), en atmósfera de nitrógeno, se humedeció con (trifluorometil)benceno (300 µl) y se agitó a 65 °C durante una hora, después se enfrió a temperatura ambiente. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno durante una noche para evaporar las gotas de agua que se habían formado. Se añadió más (trifluorometil)benceno (300 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante cuarenta minutos. La suspensión espesa se mezcló con alúmina neutra y se filtró con un aclarado de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de ácido acético diluido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre sílice (eluyendo con del 20 al 30 % de metil *terc*-butil éter/heptanos) para dar 428 mg de un sólido cristalino de color amarillo claro (40 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,9, 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,72 (dd, J = 16,6, 12,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 16,6, 3,2 Hz, 1H), 2,30 (tt, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,31 1,15 (m, 2H); MS (DCI) *m/z* 372 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156C

*trans*-4-[(2*S*,4*E*)-7-(difluorometoxi)-4-[[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

El ejemplo 156B (422 mg, 1,19 mmol) y (*R*)-*terc*-butilsulfínamida (202 mg, 1,67 mmol) se colocaron en atmósfera de nitrógeno, se disolvieron en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (2,5 ml). La mezcla se trató con etóxido de titanio (IV) (calidad técnica, 750 µl, <3,6 mmol) y se calentó a 75 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y salmuera y se mezcló bien. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de tierra de diatomeas con un enjuague exhaustivo de acetato de etilo. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre sílice (eluyendo con del 15 al 25 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título (233 mg) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (ddd, J = 12,6, 6,0, 2,7 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 17,3, 2,7 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 17,3, 12,6 Hz, 1H), 2,26 (tt, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,11-2,05 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,29-1,16 (m, 5H); MS (DCI) *m/z* 489 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156D

*trans*-4-[(2*R*,4*E*)-7-(difluorometoxi)-4-[[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

El compuesto del título (190 mg) se obtuvo como el segundo isómero de elución a partir de la separación por cromatografía descrita en el ejemplo 156C. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (ddd, J = 12,2, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 16,8, 2,7 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,8, 12,2 Hz, 1H), 2,26 (tt, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,11-2,05 (m, 3H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,28-1,17 (m, 5H); MS (DCI) *m/z* 489 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156E

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del producto del ejemplo 156D (188 mg, 0,40 mmol) en etanol (4 ml) se enfrió con un baño a 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (45 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos en un baño y después a temperatura ambiente durante una hora y 45 minutos. Se añadió HCl 4 M en éter dietílico (800 µl, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de cuatro horas y después se concentró. El residuo se repartió entre metil *terc*-butil éter y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (138 mg (94 %)). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (dd,

J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 11,5, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (tt, J = 12,3, 3,6 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 13,0, 5,7 Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,66-1,12 (m, 9H); MS (ESI+) *m/z* 353 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 156F

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

10 Una solución del producto del ejemplo 156E (137 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (103 µl, 0,74 mmol) en diclorometano anhidro (3,0 ml) se enfrió en un baño de hielo y agua, seguido de la adición gota a gota de una solución del ejemplo 134F (123 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (1,0 ml). La solución se agitó en el baño durante 20 minutos. Después el baño se eliminó y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos, después se inactivó con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (100 µl). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con del 30 al 45 % de metil *tert*-butil éter/heptano) para dar 15 178 mg de una espuma de color blanco (79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,62-1,37 (m, 4H), 1,3-1,08 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 20 610 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 157

25 *cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

### Ejemplo 157A

30 *cis*-4-[(2*S*,4*E*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo y *cis*-4-[(2*R*,4*E*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 147A (0,81 g, 2,175 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,527 g, 4,35 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (1,985 g, 8,70 mmol), se agitó a 100 °C durante 3 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se trató con agua (100 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar los compuestos del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 0,5H), 4,04 (ddd, J = 12,1, 7,1, 2,7 Hz, 0,5H), 3,85 (dd, J = 16,8, 2,8 Hz, 0,5H), 3,54 (dd, J = 17,3, 2,7 Hz, 0,5H), 2,99 (dd, J = 17,3, 12,2 Hz, 0,5H), 2,73 (dd, J = 16,9, 11,8 Hz, 0,5H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,60 - 1,43 (m, 3H), 1,31 (s, 4,5H), 1,30 (s, 4,5H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H); LC/MS (ESI+) *m/z* 490 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 157B

45 *cis*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 157A (1065 mg, 2,175 mmol) en etanol (20 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (165 mg, 4,35 mmol), se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio sin calentamiento hasta aproximadamente 10 ml de volumen. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 % al 100 % de [1:1 acetato de etilo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (407 mg, 0,828 mmol, 38,1 % de rendimiento) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,60 (dt, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 11,2, 6,2 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 13,1, 6,1 Hz, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 12H); LC/MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 157C

65 *cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

El compuesto del título (444 mg, 0,903 mmol, 41,5 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero de elución a partir de la separación por cromatografía tal como se ha descrito en el ejemplo 157B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,69 - 6,64 (m, 1H), 4,56 (td, *J* = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,42 (m, 8H), 1,31 (s, 9H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 157D

*cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 157C (444 mg, 0,903 mmol) en etanol (10 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (2258 µl, 9,03 mmol), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 2,62 (p, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 13,0, 5,8, 1,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 2,04 (s a, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,38 (m, 8H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 371 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 157E

*cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 157D (101 mg, 0,261 mmol) y trietilamina (72,7 µl, 0,521 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (108 mg, 0,391 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 0,196 mmol, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,24 (dd, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,66 - 1,34 (m, 7H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 628,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 158

*cis*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

#### Ejemplo 158A

*cis*-4-[(2*S*,4*S*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 157B (407 mg, 0,828 mmol) en etanol (10 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (2070 µl, 8,28 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,39 g, 1,007 mmol, 122 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 2,62 (p, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,22 (ddd, *J* = 13,0, 5,8, 1,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,99 (s a, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,37 (m, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 371 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 158B

*cis*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 158A (82,3 mg, 0,212 mmol) y trietilamina (59,2 µl, 0,425 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se trató con una solución del ejemplo 134F (88 mg, 0,319 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 0,156 mmol, 73,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,65 -

6,64 (m, 2H), 5,56 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 4,94 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,16 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 10,5, 6,0$  Hz, 1H), 2,62 (p,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 2,25 (ddd,  $J = 12,8, 6,1, 1,2$  Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 4H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  628,6 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 159**

*trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

10

**Ejemplo 159A**

*trans*-4-[(2S,4S)-4-amino-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

15 Una solución del producto del ejemplo 156C (230 mg, 0,49 mmol) en etanol (5 ml) se enfrió con un baño a 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el baño de refrigeración durante 40 minutos y después a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se añadió HCl 4 M en éter dietílico (1,0 ml, 4 mmol) a la mezcla, que después se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y se concentró. El residuo se repartió entre metil *tert*-butil éter y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (166 mg (92 %)). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,55 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,47 (t,  $J = 74,2$  Hz, 1H), 4,13 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,7, 5,5$  Hz, 1H), 2,26 (tt,  $J = 12,1, 3,4$  Hz, 1H), 2,17 (dd,  $J = 13,0, 5,8$  Hz, 1H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,66-1,11 (m, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  353 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 159B**

*trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

30 Una solución del ejemplo 159A (164 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (125 µl, 0,90 mmol) en diclorometano anhidro (4,0 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo, seguido de la adición gota a gota de una solución del ejemplo 134F (147 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (1,0 ml). La solución se agitó en el baño durante 20 minutos y se agitó durante otros 20 minutos después de eliminar el baño. Después, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (100 µl). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se cromatografió sobre sílice (eluyendo con del 25 al 40 % de metil *tert*-butil éter/heptano) para proporcionar el compuesto del título (184 mg, 68 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,44 (t,  $J = 73,8$  Hz, 1H), 5,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,94 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,12 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 3H), 1,87- 1,79 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,63 1,38 (m, 4H), 1,30-1,09 (m, 5H); MS (ESI+)  $m/z$  610 (M+H)<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 160**

45 Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Una solución del ejemplo 156F (164 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (800 µl) se trató con NaOH acuoso 1 M (800 µl, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante aproximadamente 35 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con ácido cítrico acuoso 3 M (130 µl, 0,39 mmol) y se separó con salmuera y heptano. La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (172 mg, 100 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,85 (dd,  $J = 8,5, 1,1$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 6,57 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,46 (t,  $J = 73,8$  Hz, 1H), 5,62 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,89 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,92 (ddd,  $J = 11,6, 5,5, 1,5$  Hz, 1H), 2,30 (tt,  $J = 12,2, 3,5$  Hz, 1H), 2,24 (ddd,  $J = 12,9, 6,2, 1,5$  Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,62-1,40 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 2H); MS (ESI-)  $m/z$  580 (M-H)<sup>-</sup>.

50

55

**Ejemplo 161**

60 Ácido *cis*-4-[(2S,4S)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Se diluyó una solución del ejemplo 158B (85,3 mg, 0,136 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) con metanol (1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se enfrió, se trató con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de [200:1:1 acetato de

65



etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 0,073 mmol, 54,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,65 - 6,64 (m, 2H), 5,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,30 - 5,24 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 2,71 (p, J = 4,1 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,8, 6,2, 1,2 Hz, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,39 (m, 3H); MS (ESI-) m/z 598 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 162

Ácido *cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Una solución del ejemplo 157E (101,2 mg, 0,161 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se diluyó con metanol (1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se enfrió, se trató con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 0,102 mmol, 63,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,85 (dt, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,26 (ddd, J = 10,8, 9,2, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 2,70 (p, J = 4,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 4H), 1,67 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H); MS (ESI-) m/z 598 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 163

Ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Se trató una solución del ejemplo 159B (164 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (800 µl) con NaOH acuoso 1 M (800 µl, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 35 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con ácido cítrico acuoso 1 M (130 µl) y separado con salmuera y heptano. La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se acidificaron con ácido cítrico acuoso 3 M (50 µl). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (160 mg) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31-5,22 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 11,5, 5,4, 1,5 Hz, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,25 (ddd, J = 12,9, 6,3, 1,5 Hz, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,62-1,41 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 580 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 164

1-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

#### Ejemplo 164A

1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato de metilo

Una solución de ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (10 g, 69,4 mmol) y trietilamina (10,83 ml, 78 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -10 °C, se trató con cloroformiato de isobutilo (10,21 ml, 78 mmol) gota a gota y se agitó a -10 °C durante 1 hora. La mezcla se calentó a 0 °C y el sólido se eliminó por filtración. En un matraz independiente, se disolvió NaBH<sub>4</sub> (7,87 g, 208 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (25 ml). Esta mezcla se enfrió después a 0 °C y se añadió gota a gota al filtrado durante 90 minutos. La agitación continuó durante 1 hora a 0 °C y la mezcla se vertió en una solución a 0 °C de ácido cítrico al 20 % en agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se concentró en el evaporador rotatorio con un calentamiento mínimo para eliminar la mayoría del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9 g, 69,2 mmol, 100 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,44 (s a, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 1,27 - 1,25 (m, 2H), 0,88 - 0,86 (m, 2H).

#### Ejemplo 164B

1-formilciclopropan-1-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 164A (9,03 g, 69,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -5 °C y se trató en porciones durante 20 minutos con ácido tricloroisocianúrico (16,45 g, 70,8 mmol), se trató todo de una vez con 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO, n.º de CAS 2564-83-2, 1,084 g, 6,94 mmol), se agitó a -5 °C durante 5 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100

ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (180 ml), se lavó con HCl 1 N (180 ml), se lavó con salmuera (180 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 180 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio sin calentamiento para proporcionar el compuesto del título (8,77 g, 68,4 mmol, 99 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 4H).

#### Ejemplo 164C

1-[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de metilo

Una mezcla del ejemplo 145A (3,44 g, 15,61 mmol) y el ejemplo 164B (2 g, 15,61 mmol) en tolueno (6,5 ml) se trató con ácido acético (1,072 ml, 18,73 mmol) y pirrolidina (1,291 ml, 15,61 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 M (30 ml). Apareció una emulsión, por lo que la mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml) y después con heptanos (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 5 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (2,6 g). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 1H), 4,66 (dd, *J* = 13,8, 2,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (dd, *J* = 16,8, 13,9 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 16,8, 2,7 Hz, 1H), 1,46 (ddd, *J* = 9,8, 7,0, 4,2 Hz, 1H), 1,37 (ddd, *J* = 9,7, 7,1, 4,2 Hz, 1H), 1,27 (ddd, *J* = 9,7, 7,0, 4,2 Hz, 1H), 1,09 (ddd, *J* = 9,6, 7,1, 4,2 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 331 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 164D

1-[(2*R*,4*E*)-4-[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo y 1-[(2*S*,4*E*)-4-[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 164C (1,145 g, 3,47 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,840 g, 6,93 mmol) en tolueno (35 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (3,16 g, 13,87 mmol), se agitó a 100 °C durante 3 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se trató con agua (100 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar los compuestos del título (1,68 g). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 4,55 (dd, *J* = 13,5, 2,4 Hz, 0,5H), 4,37 (dd, *J* = 13,3, 2,5 Hz, 0,5H), 4,20 - 4,10 (m, 2,5H), 3,86 (dd, *J* = 17,4, 2,4 Hz, 0,5H), 3,01 (dd, *J* = 17,5, 13,6 Hz, 0,5H), 2,95 (dd, *J* = 17,1, 13,5 Hz, 0,5H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,35 - 1,17 (m, 2H), 1,32 (s, 4,5H), 1,31 (s, 4,5H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 1,5H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 1,5H), 1,05 (m, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 164E

1-[(2*R*,4*R*)-4-[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 164D (1,553 g, 3,47 mmol) en etanol (35 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,263 g, 6,94 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,54 g) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 8,6, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 4,13 (cd, *J* = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,44 (ddd, *J* = 13,2, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,1, 11,6 Hz, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 5H), 1,24 (s, 9H), 0,97 (ddd, *J* = 9,4, 7,1, 3,9 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 450 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 164F

1-[(2*S*,4*S*)-4-[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

La separación por cromatografía descrita en el ejemplo 164E proporcionó el compuesto del título como el segundo isómero de elución. El segundo isómero de elución era impuro y se cromatografió otra vez sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de metil *tert*-butil éter en heptanos para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,57 g). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (ddd, *J* = 8,6, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,78 (ddd, *J* = 13,3, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,3, 11,6 Hz, 1H), 1,36 - 1,16 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (ddd, *J* = 9,5, 7,2, 4,1 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 450 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164G**

5 Clorhidrato de 1-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 164E (487 mg, 1,08 mmol) en etanol (11 ml) se trató con HCl 2 M en éter dietílico (5,4 ml, 10,8 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante 45 minutos y se concentró lentamente hasta un sólido. Los sólidos se trataron con metil *tert*-butil éter, se recogieron por filtración y se aclararon con más metil *tert*-butil éter para dar 400 mg de un sólido de color blanco (97 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 2,26 (c, J = 11,8 Hz, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 5H), 1,11-1,05 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 346 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164H**

1-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

20 Una solución del ejemplo 134F (252 mg, 0,91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se añadió durante seis minutos a una solución del ejemplo 164G (268 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (350 µl, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), que se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. El baño se retiró y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó y se agitó vigorosamente con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (200 µl), se filtró a través de una capa de sulfato sódico y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se cromatografió sobre sílice (eluyendo con 1:2 metil *tert*-butil éter/heptano) para proporcionar el compuesto del título (399 mg, 97%) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91- 6,87 (m, 2H), 6,73- 6,68 (m, 1H), 6,67- 6,64 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,37- 5,28 (m, 1H), 4,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,37- 4,32 (m, 2H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (ddd, J = 12,9, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 1,79 (c, J = 11,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,38-1,32 (m, 1H), 1,27- 1,16 (m, 5H), 0,98- 0,92 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* 584 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 165**

35 1-[(2*S*,4*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

**Ejemplo 165A**

40 Clorhidrato de 1-[(2*S*,4*S*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

Una solución del ejemplo 164F (533 mg, 1,18 mmol) en etanol (12 ml) se trató con HCl 2 M en éter dietílico (5,9 ml, 11,8 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante 70 minutos y se concentró lentamente hasta un sólido. Los sólidos se trataron con metil *tert*-butil éter, se recogieron por filtración y se aclararon con más metil *tert*-butil éter para proporcionar el compuesto del título (414 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,26 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 5H), 1,12-1,05 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 346 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 165B**

1-[(2*S*,4*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo

55 Se añadió una solución del ejemplo 134F (252 mg, 0,91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) durante seis minutos a una solución del ejemplo 165A (268 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (350 µl, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), que se enfrió con un baño de agua enfriada de hielo y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente después de eliminar el baño, seguido de inactivación y agitación vigorosa con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (200 µl). Después, la mezcla se filtró a través de una capa de sulfato sódico y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con 1:2 metil *tert*-butil éter/heptano) para proporcionar el compuesto del título (395 mg, 96 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,95 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73- 6,69 (m, 1H), 6,66- 6,64 (m, 2H), 5,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,37- 5,30 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38- 4,34 (m, 2H), 4,15 (cd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,42 (ddd, J = 12,8, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,36 (ddd, J = 9,6, 7,1, 4,1 Hz, 1H), 1,26- 1,18 (m, 5H), 0,96 (ddd, J = 9,5, 7,2, 4,1 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 584 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 166**

Ácido 1-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclopropan-1-carboxílico

5 Una solución del ejemplo 164H (381 mg, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se trató con NaOH acuoso 1 M (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con ácido cítrico acuoso 3 M (1 ml) y se repartió con heptano (2 ml) y salmuera (1 ml). La fase acuosa separada se extrajo dos veces con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (368 mg, 100 %) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 6,66- 6,65 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,6, 1,7 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,9, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,87- 1,78 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,42 (ddd, J = 9,7, 7,2, 4,1 Hz, 1H), 1,33 (ddd, J = 9,7, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,04 (ddd, J = 9,4, 7,3, 4,1 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 556 (M-H).

**Ejemplo 167**

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

20

**Ejemplo 167A**

Cloruro de 2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonilo

25 Una solución del ejemplo 35F (3 g, 11,71 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a 0 °C se trató con cloruro de oxalilo (5,12 ml, 58,5 mmol) y una pequeña cantidad de *N,N*-dimetilformamida (1 gota), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,96 (ddd, J = 16,0, 8,8, 4,1 Hz, 1H), 2,85 (ddd, J = 13,3, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J = 13,4, 8,7, 7,8 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H).

30

**Ejemplo 167B**

(5*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl]-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida

35 Una solución de (*S*)-(+)-2-fenilglicinol (0,749 g, 5,46 mmol) y trietilamina (1,015 ml, 7,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0 °C se trató con una solución del ejemplo 167A (1 g, 3,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) durante 1 minutos, se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró para eliminar el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y HCl 1 M (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 % - 65 % de metil *tert*-butil éter en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,49 g) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,58 (ddd, J = 12,9, 7,7, 5,2 Hz, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,55 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 412,0 (M+H)<sup>+</sup>.

40

45

**Ejemplo 167C**

(5*S*)-2,2-difluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl]-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida

50 El compuesto del título (0,31 g) se aisló como el segundo isómero de elución a partir de la separación por cromatografía descrita en el ejemplo 167B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,25 (m, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,03 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 12,8, 8,0, 4,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,11 (dt, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H); ; LC/MS (ESI+) *m/z* 412,0 (M+H)<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 167D**

Ácido (5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico

60 Una solución del ejemplo 167C (310 mg, 0,826 mmol) en etilenglicol (8 ml) se trató con 4,6 ml de una solución al 10 % en peso/volumen de hidróxido potásico (4634 mg, 8,26 mmol) en agua. La mezcla se calentó a 130 °C durante 2,5 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (100 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa de metil *tert*-butil éter se lavó con HCl 0,1 M (50 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 0,761 mmol, 92 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,04 (dt, J = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J = 15,8, 8,6, 4,5 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 12,9, 8,4, 4,5 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 13,0, 8,6, 7,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H).

65

**Ejemplo 167E**

Cloruro de (5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonilo

5 Una solución del ejemplo 167D (0,213 g, 0,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0 °C se trató todo de una vez con cloruro de oxalilo (0,363 ml, 4,15 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,13 (dt, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 2,98 (ddd, *J* = 16,0, 8,7, 3,9 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 12,5, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 2,15 (dt, *J* = 13,4, 8,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H).

**Ejemplo 167F**

15 *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 148A (28 mg, 0,071 mmol) y trietilamina (19,73 µl, 0,142 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 167E (29,2 mg, 0,106 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 0,2 ml), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (10 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. LC/MS (ESI+) *m/z* 626 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 167G**

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

30 Una solución del ejemplo 167F (41,5 mg, 0,066 mmol) en tetrahydrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH 1 M (1 ml) y se agitó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (36,4 mg, 0,061 mmol, 92 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,95 (m, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (ddd, *J* = 10,6, 8,9, 6,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 2,95 - 2,92 (m, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 12,7, 6,7, 5,8 Hz, 1H), 2,31 (tt, *J* = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 12,8, 6,1, 1,2 Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 4H), 1,29 - 1,12 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 596 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 168**

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

**Ejemplo 168A**

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

50 Una solución del ejemplo 153B (21 mg, 0,063 mmol) y trietilamina (17,56 µl, 0,126 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 167E (17,30 mg, 0,063 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se trató con solución saturada de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 1 M (10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,17 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,61 (ddd, *J* = 12,6, 6,9, 5,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 4H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,52 - 1,34 (m, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 - 1,06 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 317 (100 %) (M - C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 572 (5 %) (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 168B**

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

65

Una solución del ejemplo 168A (22 mg, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH 1 M (1 ml) y se agitó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptano para proporcionar el compuesto del título (19 mg). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,61 (ddd, *J* = 12,7, 7,0, 5,5 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 15,6, 7,8, 3,4 Hz, 1H), 2,25 (ddd, *J* = 12,7, 6,2, 1,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 4H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 3H), 1,29 - 1,12 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 542 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 169

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

#### Ejemplo 169A

Ácido (5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico

Una solución del ejemplo 167B (295 mg, 0,786 mmol) en etilenglicol (10 ml) se trató con una solución al 10 % en peso/volumen de hidróxido potásico (5291 mg, 9,43 mmol) en agua (5,3 ml). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (100 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa de metil *tert*-butil éter se lavó con HCl 0,1 M (50 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (226 mg, 0,882 mmol, 112 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,04 (dt, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 15,8, 8,6, 4,5 Hz, 1H), 2,75 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 4,5 Hz, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 13,0, 8,5, 7,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H).

#### Ejemplo 169B

Cloruro de (5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonilo

Una solución del ejemplo 169A (0,205 g, 0,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0 °C se trató toda de una vez con cloruro de oxalilo (0,350 ml, 4,00 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,10 (dt, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 2,96 (ddd, *J* = 16,0, 8,7, 4,0 Hz, 1H), 2,85 (ddd, *J* = 13,3, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 13,4, 8,7, 7,8 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H).

#### Ejemplo 169C

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del ejemplo 148A (28 mg, 0,071 mmol) y trietilamina (19,73 μl, 0,142 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se trató con una solución del ejemplo 169B (29,2 mg, 0,106 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con una solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (10 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (s, 1H), 6,94 - 6,92 (m, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,66 - 6,65 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (dd, *J* = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 2H), 2,66 (ddd, *J* = 12,6, 7,3, 5,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,16 (dt, *J* = 13,0, 8,3 Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,52 - 1,39 (m, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,20 - 1,10 (m, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 626 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 169D

Ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

Una solución del ejemplo 169C (40 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH 1 M (1 ml) y se agitó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se trató con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (36,4 mg, 0,061 mmol, 95 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (s, 1H), 6,95 - 6,92 (m, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,66 - 6,65 (m, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,27 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,67 (ddd, *J* = 12,7, 7,3, 5,2 Hz, 1H), 2,32 (tt, *J* = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 2,25

(ddd,  $J = 12,9, 6,0, 0,9$  Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,30 - 1,12 (m, 2H); MS (ESI-)  $m/z$  596 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 170

5

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[4-(hidroximetil)oxan-4-il]-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 170A

10

{4-[(benciloxi)metil]oxan-4-il}metanol

Una solución de [4-(hidroximetil)oxan-4-il]metanol (2,5 g, 17,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una dispersión al 60 de hidruro sódico en aceite mineral (0,684 g, 17,10 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con bromuro de bencilo (2,034 ml, 17,10 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado seguido de la extracción con metil *tert*-butil éter (dos veces). Las capas de metil *tert*-butil éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se concentraron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 10,16 mmol, 59,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 6H), 3,48 (s, 2H), 2,68 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 4H); MS (DCI)  $m/z$  254 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 170B

25

4-[(benciloxi)metil]oxan-4-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (0,837 ml, 9,56 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató gota a gota con dimetilsulfóxido (1,018 ml, 14,35 mmol), se agitó durante 10 minutos a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 170A (1,13 g, 4,78 mmol) en diclorometano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató gota a gota con trietilamina (2,67 ml, 19,13 mmol), se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se dejó calentar a 0 °C. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 4,78 mmol, 100 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,63 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,77 (dt,  $J = 11,9, 4,3$  Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,64 - 1,56 (m, 2H); MS (DCI)  $m/z$  252 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 170C

40

4-[(benciloxi)metil]-4-etiniloxano

Una mezcla del ejemplo 170B (1,12 g, 4,78 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,321 g, 9,56 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se trató con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,918 g, 4,78 mmol) y se agitó durante el fin de semana. La mezcla se concentró usando un evaporador rotatorio sin calentamiento. El residuo se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 4,34 mmol, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 - 7,27 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 4H); MS (DCI)  $m/z$  248 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

50

#### Ejemplo 170D

(2*R*)-1-(benciloxi)-3-[2-({4-[(benciloxi)metil]oxan-4-il}etinil)-5-fluoro-4-nitroanilino]propan-2-ol

55

A una suspensión de acetato de paladio (II) (0,0087 g, 0,039 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,0262 g, 0,061 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0127 g, 0,067 mmol) y carbonato potásico (0,5042 g, 3,65 mmol) rociada con nitrógeno en acetonitrilo (10 ml) se le añadió una solución del ejemplo 170C (0,3126 g, 1,357 mmol) en acetonitrilo (10 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y después se añadió una solución del producto del ejemplo 130B (0,4027 g, 1,009 mmol) en acetonitrilo (30 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno otra vez y después se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetonitrilo. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se cromatografió usando un cartucho de 40 g de gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 25 %/diclorometano para dar el compuesto del título (0,379 g, 69 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,00 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 10H), 6,75 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 6,33 - 6,24 (m, 1H), 5,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,65 (td,  $J = 11,0, 4,6$  Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,48 - 3,34 (m, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 1,75 - 1,53 (m, 4H). MS (ESI+): M+H = 549.

65

**Ejemplo 170E**

(2R)-1-(benciloxi)-3-(2-{4-[(benciloxi)metil]oxan-4-il}-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-1-il)propan-2-ol

5 A una suspensión desgasificada de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (18,7 mg, 0,072 mmol) y yoduro de cobre (I) (13,4 mg, 0,070 mmol) se le añadió el producto del ejemplo 170D (375 mg, 0,684 mmol) en acetonitrilo (10 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y después se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo. El material en bruto se  
10 cromatografió, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10 %/diclorometano para dar el compuesto del título (85,5 mg, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,20 (dd, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,69 - 3,36 (m, 9H), 2,22 (dd, J = 27,8, 14,3 Hz, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 2H). M+H = 549.

**Ejemplo 170F**

(2R)-1-(5-amino-2-{4-[(benciloxi)metil]oxan-4-il}-6-fluoro-1H-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol

20 A una solución del ejemplo 170E (84,6 mg, 0,154 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió Pd al 10%/C (36,4 mg, 0,034 mmol). Se suministró hidrógeno a través de un globo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. (66 mg, 83 %) RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,21 (m, 8H), 7,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 15,5, 2,6 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 6H), 3,46 (dd, J = 9,6, 4,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,98 - 1,82 (m, 2H). M+H = 517.

**Ejemplo 170G**

30 (7R)-N-(1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-{4-[(benciloxi)metil]oxan-4-il}-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (37,9 mg, 0,147 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (50 µl) y N,N-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 170E (64,8 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en diclorometano, R<sub>f</sub> = 0,46) para producir el compuesto del título (35,5 mg, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 8H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,57 - 3,33 (m, 6H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,17 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,91 (tdd, J = 12,8, 8,7, 3,8 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 759 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 170H**

(7R)-N-(1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[4-(hidroximetil)oxan-4-il]-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 El producto del ejemplo 170G (33,0 mg, 0,043 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y la solución resultante se enfrió a < -70 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 200 µl, 0,20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se calentó a -30 °C. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C antes de inactivar con 0,5 ml de metanol y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos a un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (18,9 mg, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,28 (m, 11H), 2,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,87 (tdd, J = 13,3, 9,5, 3,8 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171**

65 (7R)-N-(1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida



**Ejemplo 171A**

3-(2,2-dibromoetenil)-3-metiloxetano

5 Una solución de trifenilfosfina (12,41 g, 47,3 mmol) en diclorometano (59 ml) se enfrió en un baño de hielo durante 10 minutos, después se trató en una porción con tetrabromuro de carbono (7,84 g, 23,65 mmol). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y se trató después gota a gota con una solución de 3-metiloxetan-3-carbaldehído (1,184 g, 11,83 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Después se añadieron 190 ml de hexano y la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Se añadió acetato de etilo al 10 %-hexano al matraz de reacción (3 x 100 ml) y estos aclarados se filtraron también a través de un lecho de gel de sílice. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,10 g, 69 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (s, 1H), 4,81 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H).

**Ejemplo 171B**

trimetil((3-metiloxetan-3-il)etinil)silano

20 El producto del ejemplo 171A (2,10 g, 8,21 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se enfrió a -78 °C, después se trató gota a gota durante aproximadamente 5 minutos con n-butililitio (1,6 M en hexanos, 11,8 ml, 18,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78° durante 45 minutos, después se añadió clorotrimetilsilano (3,7 ml, 28,9 mmol) gota a gota. El matraz de reacción se retiró del baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con 50 ml de éter y 50 ml de agua, después la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con 25 ml de éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se recogió en 10 ml de éter y se filtró a través de un lecho de gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado, eluyendo con 50 ml más de éter. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,05 g, 76 %), el cual se recogió en la siguiente reacción sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,13 (s, 9H). MS (DCI+) m/z 186,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171C**

35 (2*R*)-1-(benciloxi)-3-[6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-5-nitro-1*H*-indol-1-il]propan-2-ol

Acetato de paladio (1,069 mg, 4,76 μmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (3,26 mg, 7,64 μmol), yoduro de cobre (I) (1,574 mg, 8,27 μmol) y carbonato potásico (0,062 g, 0,451 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (1,2 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces, después se añadió una mezcla del producto del ejemplo 171B (0,032 g, 0,188 mmol) en 0,2 ml de acetonitrilo. El sistema se volvió a vaciar y llenar con nitrógeno varias veces, después se añadieron el producto del ejemplo 130 B (0,050 g, 0,125 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (0,059 g, 0,188 mmol). El sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces, después la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (del 5 al 70 % de acetato de etilo-heptanos, eluyente) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja amarillento brillante. (0,009 g, 17 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,12 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,76 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 415,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171D**

(2*R*)-1-[5-amino-6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-indol-1-il]-3-(benciloxi)propan-2-ol

55 El producto del ejemplo 171C (0,034 g, 0,082 mmol) en metanol (2 ml) se hidrogenó (globo de hidrógeno) sobre Pd al 10 %-C a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con metanol (3 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (21 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40 - 7,21 (m, 5H), 7,19 - 7,01 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,93 (dd, J = 14,7, 5,1 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 5H), 4,01 - 3,76 (m, 2H), 3,63 - 3,34 (m, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171E**

(7*R*)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65 El producto del ejemplo 3B (0,014 g, 0,055 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,426 mmol)

durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, después el exceso de cloruro de tionilo se añadió tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml cada vez). El aceite de color amarillo resultante se trató con una solución del producto del ejemplo 171D (0,021 g, 0,055 mmol) y piridina (0,052 ml, 0,645 mmol) en 0,2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el exceso de piridina se añadió con acetonitrilo (3 x 1 ml).

El producto en bruto resultante y paladio al 10 % sobre carbono se hidrogenaron (globo de hidrógeno) en 2 ml de metanol durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con más metanol (5 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %-heptanos a acetato de etilo al 100 %, gradiente de elución) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0097 g, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,10 - 4,99 (m, 3H), 4,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50-4,36 (m, 3H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 14,9, 9,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,64 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 535,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 172

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1*H*-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 172A

2-({1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}etinil)-5-fluoro-4-nitroanilina

Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina (n.º de CAS 952664-69-6, 100 mg, 0,424 mmol), el producto del ejemplo 134C (170 mg, 0,849 mmol), yoduro de cobre (I) (8,08 mg, 0,042 mmol), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (29,8 mg, 0,042 mmol) y trietilamina (160 µl, 1,146 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 0,144 mmol, 33,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,32 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,96 (s a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 172B

2-{1-[(benciloxi)metil]ciclobutil}-6-fluoro-5-nitro-1*H*-indol

Un vial que contenía yoduro de cobre (I) (5,37 mg, 0,028 mmol) y cloruro de paladio (II) (5,00 mg, 0,028 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 172A (50 mg, 0,141 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 1,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente del 10 al 30 % de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,113 mmol, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 5H), 7,06 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,45 - 6,44 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H); LC/MS (ESI+) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 172C

[1-(5-amino-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)ciclobutil]metanol

Una mezcla del ejemplo 172B (40 mg, 0,113 mmol) y Pd al 10%/C (aproximadamente 10 mg) en ácido acético (1 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 1 hora, se trató con más Pd/C (aproximadamente 10 mg), se agitó durante 1 hora en atmósfera de H<sub>2</sub>, se diluyó con ácido acético, se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,077 mmol, 68,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,28 (s, 1H), 6,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,96 - 1,78 (m, 2H); LC/MS (ESI+) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 172D

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1*H*-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una suspensión del ejemplo 172C (17,3 mg, 0,074 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0 °C se trató con trietilamina (13,38 µl,

0,096 mmol), y una solución del ejemplo 134F (40,9 mg, 0,148 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró a un volumen de aproximadamente 0,5 ml con una corriente de N<sub>2</sub>, se trató con más trietilamina (aproximadamente 0,02 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró con una corriente de N<sub>2</sub> y después se disolvió en metanol (aproximadamente 1 ml) y tetrahidrofurano (aproximadamente 1 ml), se trató con NaOH 1 M (0,5 ml), se agitó durante 15 minutos, se acidificó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos). Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar un residuo que después se repartió entre metil *tert*-butil éter (30 ml) y NaOH 1 M (5 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,048 mmol, 65,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s a, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,26 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,85 (s a, 1H), 1,71 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 475 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 173

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de la etapa 3 del ejemplo 144C como el primer producto de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00 (t a, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 13,4, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 1,98 (dt, *J* = 13,4, 10,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 528 (M+H)<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 174

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

30

Una solución del ejemplo 89E (52,3 mg, 0,094 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (94 µl, 0,094 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 1 M (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 30 ml) y agua (aproximadamente 3 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de acetato de etilo en heptanos, eluyendo después con 9:1 acetato de etilo:etanol para proporcionar el compuesto del título (42,5 mg, 0,081 mmol, 86 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,37 (td, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,71 (m, 3H), 4,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,68 (ddd, *J* = 13,6, 6,3, 2,9 Hz, 1H), 2,06 (dt, *J* = 13,6, 9,1 Hz, 1H), 1,96 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 525 (M-H)<sup>-</sup>.

40

#### Ejemplo 175

45 (7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-dihidroxietyl)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 175A

50 5-etenilpirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1 g, 5,79 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1,708 g, 12,75 mmol) y complejo de diclorometano y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (0,424 g, 0,579 mmol) en alcohol isopropílico (18 ml) se trató con trietilamina (1,615 ml, 11,59 mmol) y la atmósfera se purgó al vacío con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 100 ml) y se lavó con HCl 1 M (aproximadamente 50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metil *tert*-butil éter (25 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y una cantidad significativa de sólido no se disolvió. El sólido se eliminó por filtración y se descartó. El filtrado se concentró a sequedad y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 30 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 1,827 mmol, 31,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 17,4, 0,8 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,9, 0,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

60

#### 65 Ejemplo 175B

## 5-(1,2-dihidroxietil)pirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,246 g, 2,102 mmol) en 4,5 ml de agua y 1,5 ml de tetrahidrofurano se trató con tetraóxido de osmio al 2,5 % en *tert*-butanol (0,459 ml, 0,037 mmol), se trató con una solución del ejemplo 175A (0,3 g, 1,827 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano, se trató con gel de sílice (3 g) y se concentró a sequedad. La suspensión de gel de sílice se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100 % de acetato de etilo en heptanos, eluyendo después con etanol al 10 % en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 0,984 mmol, 53,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,01 (c, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 4H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 199 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 175C**

## 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución del ejemplo 175B (192 mg, 0,969 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (238 µl, 1,938 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (18,43 mg, 0,097 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 - 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (199 mg, 0,835 mmol, 86 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,24 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J* = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,53 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 239 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 175D**

## 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-carbaldehído

Una solución del ejemplo 175C (24 mg, 0,101 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (50,4 µl, 0,050 mmol), se agitó otros 20 minutos a -78 °C, se inactivó con la adición gota a gota de ácido acético (aproximadamente 0,2 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 5,31 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 8,6, 7,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 209 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 175E**

Una solución de *N,N*-diisopropilamina (70,8 µl, 0,497 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C se trató con 2,5 M *n*-butillitio en hexanos (190 µl, 0,474 mmol), se agitó durante 15 minutos, se enfrió a -40 °C, se trató con una solución del ejemplo 89A (66,9 mg, 0,248 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 175D (47 mg, 0,226 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se dejó calentar a 0 °C, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml), se agitó durante 1 minuto y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,065 mmol, 28,8 % de rendimiento). LC/MS (ESI+) *m/z* 478 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 175F**

Una solución del ejemplo 175E (30 mg, 0,063 mmol) y trifeniolfosfina (19,77 mg, 0,075 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (71,5 µl, 0,157 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluyó con heptanos, se agitó durante 5 minutos y se filtró para eliminar los sólidos.

El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,046 mmol, 72,7 % de rendimiento). LC/MS (ESI+) *m/z* 460 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 175G**1-{5-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]pirazin-2-il}etan-1,2-diol

Una solución del ejemplo 175F (19,4 mg, 0,042 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (4,79 mg, 0,127 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (4 mg), se agitó a 0 °C durante 45 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (317 µl, 1,266 mmol), se agitó durante 5 minutos a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (20 ml) y agua (3 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se extrajo con HCl 0,5 M (2 x 3 ml). Estas capas acuosas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar la sal HCl del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (s a, 3H), 8,77 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,63 (dd, *J* = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,9, 5,7 Hz, 1H), 2,20 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 301 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 175H

10 (7*R*)-N{(2*R*,4*R*)-2-[5-(1,2-dihidroxi-etil)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una suspensión del ejemplo 175G (25 mg, 0,071 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con una solución del ejemplo 134F (21,50 mg, 0,078 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con más ejemplo 134F (aproximadamente 30 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml), se agitó durante 30 minutos más y se concentró con una corriente de N<sub>2</sub>. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (1,5 ml), se disolvió con la adición de metanol (1,5 ml) y después se trató con NaOH 1 M (aproximadamente 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con NaOH 1 M (2 ml) y se extrajo con metil *terc*-butil éter (dos veces, 2 x 30 ml). Las capas de metil *terc*-butil éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (dd, *J* = 4,2, 1,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,6, 0,3 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 4,95 - 4,92 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 11,5, 5,5, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,74 (ddd, *J* = 13,4, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 1,95 (dc, *J* = 13,3, 10,6 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 558 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 556 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 176

30 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 176A

35 (S)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(6-bromopiridin-3-il)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución del ejemplo 89A (100 mg, 0,371 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -40 °C se trató con diisopropilamina de litio 0,5 M en tetrahidrofurano (1418 µl, 0,709 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 6-bromonicotinaldehído (n.º CAS 149806-06-4, 62,8 mg, 0,338 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -40 °C y se inactivó con la adición de 2 ml de ácido acético al 20 % en tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a casi 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución (44 mg, 0,097 mmol, 28,6 % de rendimiento). LC/MS (ESI+) *m/z* 455, 457 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 176B

50 (S)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución del ejemplo 176A (44 mg, 0,097 mmol) y trifenilfosfina (30,4 mg, 0,116 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (110 µl, 0,242 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluyó con heptanos y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (28,5 mg, 0,065 mmol, 67,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 12,2, 2,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (dd, *J* = 17,4, 3,0 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 17,4, 12,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 437, 439 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 176C

(2*R*,4*R*)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-amina

Una solución del ejemplo 176B (28,5 mg, 0,065 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (7,40 mg, 0,195 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (326 µl, 1,303 mmol), se agitó durante 5 minutos a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se repartió entre metil *terc*-butil éter

(30 ml) y agua (5 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se extrajo con HCl 0,1 M (5 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se descartó. Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (19,6 mg, 0,058 mmol, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,39 (dd, *J* = 13,0, 4,7 Hz, 1H), 1,89 (c, *J* = 11,6 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 318, 320 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 336, 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 176D

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 176C (19,6 mg, 0,058 mmol) y trietilamina (16,30 µl, 0,117 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (17,79 mg, 0,064 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (aproximadamente 30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 3 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,047 mmol, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 5,17 (dd, *J* = 11,5, 1,7 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (ddd, *J* = 13,2, 6,2, 1,9 Hz, 1H), 1,79 (dt, *J* = 13,2, 11,3 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 575, 577 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 573, 575 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 177

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 145F (22,7 mg, 0,037 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (37,3 µl, 0,037 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con más hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (50 µl, 0,050 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (13,9 mg, 0,024 mmol, 64,2 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 - 5,41 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 13,7, 6,2, 2,9 Hz, 1H), 2,09 (td, *J* = 13,7, 9,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 581 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 579 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 178

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 146D (13,6 mg, 0,025 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (24,53 µl, 0,025 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (50 µl, 0,050 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, 7,03 µmol, 28,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,45 - 5,37 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 13,0, 6,0, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (td, *J* = 13,0, 11,1 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 525 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 179

(7*R*)-*N*-{1-[(2*S*)-3-ciano-2-hidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 179A

4-metilbencen-1-sulfonato de (2*R*)-3-[5-[[*(7R)*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-1-il]-2-hidroxiopropilo

- 5 El producto del ejemplo 130G (0,100 g, 0,186 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,036 g, 0,186 mmol) y después gota a gota con piridina (0,033 ml, 0,410 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de diclorometano y se lavó tres veces con agua (2 ml cada vez) y una vez con salmuera (2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 70 % de acetato de etilo-heptanos, para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,01 (m, 5H), 3,49 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 691,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 179B

(*7R*)-*N*-[1-[(2*S*)-3-ciano-2-hidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 20 El producto del ejemplo 179A (0,039 g, 0,056 mmol) y cianuro sódico (8,30 mg, 0,169 mmol) se agitaron en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de un gradiente lineal del 95-10 % de A). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,6 mg, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,91 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 3H), 4,32 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 5,3, 4,0 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 546,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 180

(*7R*)-*N*[(2*R*,4*R*)-2-(5-acetilpiridin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 40 Una solución del ejemplo 89E (27 mg, 0,049 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a 0 °C, se trató con bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (97 μl, 0,292 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se inactivó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 30 al 90 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el primer producto de elución (4,6 mg, 8,54 μmol, 17,54 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,39 (td, *J* = 9,1, 6,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,75 (ddd, *J* = 13,5, 6,2, 2,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,98 (dt, *J* = 13,5, 9,7 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 539 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 181

- 50 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 55 Una solución del ejemplo 89E (27 mg, 0,049 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a 0 °C, se trató con bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (97 μl, 0,292 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se inactivó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 30 al 90 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el segundo producto de elución (5,6 mg, 10,10 μmol, 20,74 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (td, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,69 (ddd, *J* = 13,5, 6,4, 2,8 Hz, 1H), 2,02 (dt, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 6H); LC/MS (ESI+) *m/z* 555 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 182

- 65 (*7R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-

**2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida**

Una mezcla del ejemplo 224C (0,380 g, 0,550 mmol) y Pd al 10%/C (0,059 g, 0,055 mmol) en metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 1 hora. La atmósfera se intercambió con N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con metanol (30 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se secó al vacío (50 °C, 30 minutos) para proporcionar el compuesto del título (297 mg, 0,534 mmol, 97 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,24 (dd, *J* = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,50 (c, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,44 - 1,26 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 557 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 183**

{4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acetato de *terc*-butilo

Una solución del ejemplo 185 (35 mg, 0,063 mmol) y trietilamina (17,53 µl, 0,126 mmol) se trató con bromoacetato de *terc*-butilo (13,94 µl, 0,094 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 -100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 0,055 mmol, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 8,5, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,64 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 4,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,26 (ddd, *J* = 12,9, 6,2, 1,4 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 1,87 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,61 - 1,54 (m, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 671 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 184**

Ácido {4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acético

Una solución del ejemplo 183 (29,8 mg, 0,044 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 55 °C durante 30 minutos, se enfrió, se concentró y se secó al vacío con calentamiento a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (33,5 mg, 0,046 mmol, 103 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,58 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 615 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 185**

(7R)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 225E (0,339 g, 0,491 mmol) y Pd al 10 %/C (0,052 g, 0,049 mmol) en metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 1 hora. La atmósfera se intercambió con N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con metanol (30 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se secó al vacío (50 °C, 30 minutos) para proporcionar el compuesto del título (218 mg, 0,392 mmol, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 2H), 5,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,62 (tt, *J* = 12,2, 2,7 Hz, 2H), 2,25 (ddd, *J* = 12,8, 6,1, 1,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,50 (c, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,44 - 1,27 (m, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 557 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 186**

{4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acetato de *terc*-butilo

Una solución del ejemplo 182 (35 mg, 0,063 mmol) y trietilamina (17,53 µl, 0,126 mmol) se trató con bromoacetato de *terc*-butilo (13,94 µl, 0,094 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se trató con más trietilamina (0,1 ml) y más bromoacetato de *terc*-butilo (43 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25-100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el



compuesto del título (37 mg, 0,055 mmol, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 8,5, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,26 (ddd, *J* = 10,6, 8,8, 6,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,25 (ddd, *J* = 12,9, 6,2, 1,4 Hz, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,86 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 671 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 187

10 Ácido {4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acético

Una solución del ejemplo 186 (25 mg, 0,037 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 55 °C durante 30 minutos, se enfrió, se concentró y se secó al vacío con calentamiento a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (24,5 mg, 0,034 mmol, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 3H), 5,29 - 5,23 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 4H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,29 (dd, *J* = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,81 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (dd, *J* = 23,2, 11,5 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 615 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 188

25 (7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-dihidropropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 226 (14,6 mg, 0,022 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 3 M (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg, 0,014 mmol, 63,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 6,68 - 6,66 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,96 (ddd, *J* = 11,4, 6,0, 1,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 12,4, 9,6 Hz, 1H), 2,35 (dd, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,00 (td, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 631,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 189

40 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[(2*S*)-2,3-dihidropropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 247 (42 mg, 0,063 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 3 M (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,046 mmol, 73,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31 - 5,23 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,3, 5,4 Hz, 1H), 3,82 (dc, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 12,4, 9,6 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 1,98 (td, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 4H); LC/MS (ESI+) *m/z* 631,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 190

55 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 190A

60 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxifenil)etan-1-ona

Una solución de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (20 g, 120 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (27,2 g, 181 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) se trató con trietilamina (33,6 ml, 241 mmol), se trató con 4-(dimetilamino)piridina (1,470 g, 12,04 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más 4-(dimetilamino)piridina (1,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua (200 ml), se lavó con ácido cítrico al 5 % (dos veces, 200 ml y 100 ml), se lavó con NaOH 1 M (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró

para proporcionar el compuesto del título (39,25 g). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,29 (s, 6H); LC/MS (ESI+) *m/z* 281 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 190B

(S)-*N*-[(1*E*)-1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metoxifenil)etiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución del ejemplo 190A (1,46 g, 5,21 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (n.º de CAS 343338-28-3, 1,262 g, 10,41 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con etóxido de titanio (IV) (4,32 ml, 20,82 mmol), se calentó a 70 °C durante 1 hora, se calentó a 80 °C durante 1 hora y se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 60 ml) y se vertió en una mezcla en agitación de acetato de etilo (aproximadamente 100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se aisló, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 3,10 mmol, 59,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,24 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).

## 20 Ejemplo 190C

5-etenilpirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (3 g, 17,38 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (5,12 g, 38,2 mmol) y complejo de diclorometano y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (1,272 g, 1,738 mmol) en alcohol isopropílico (45 ml, anhidro) se trató con trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) y la atmósfera se purgó al vacío con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas y se enfrió. La mezcla se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (2,28 g, 13,89 mmol, 80 % de rendimiento) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 165 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 190D

5-etenilpirazin-2-carbaldehído

Una solución del ejemplo 190C (1 g, 6,09 mmol) en tetrahydrofurano (60 ml) se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahydrofurano (1,523 ml, 1,523 mmol) durante 8 minutos, se agitó a -78 °C durante 20 minutos, se trató gota a gota con ácido acético (1 ml), se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 25 ml). Apareció una emulsión, por lo que la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 0,783 mmol, 12,85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 176 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 190E

(S)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(5-etenilpirazin-2-il)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución de *N,N*-diisopropilamina (145 µl, 1,018 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (376 µl, 0,939 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (450 mg, 1,174 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución del ejemplo 190D (105 mg, 0,783 mmol), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución de ácido acético (90 µl, 1,566 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) y se calentó a 0 °C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La mezcla se recogió en tetrahydrofurano (5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahydrofurano (1174 µl, 1,174 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución al 5 % de ácido cítrico (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de

acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 0,347 mmol, 44,3 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 4,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 190F

(S)-*N*-[(2*R,E*)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 190E (0,14 g, 0,347 mmol) y trifenilfosfina (0,109 g, 0,416 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (0,395 ml, 0,867 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluyó con heptanos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (57,7 mg, 0,150 mmol, 43,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 17,5, 1,0 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 10,9, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 17,5, 3,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 17,5, 12,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 386 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 190G

(2*R,4R*)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-amina

Una solución del ejemplo 190F (58 mg, 0,150 mmol) en metanol (2 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (11,38 mg, 0,301 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (6 mg) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se trató con HCl 1 M (aproximadamente 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió HCl concentrado (aproximadamente 0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se trató con más HCl concentrado (0,5 ml) se agitó durante 30 minutos y se concentró usando una corriente de N<sub>2</sub>. Después de que la mezcla se concentrara a un volumen de aproximadamente 0,5 ml, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [2 % (solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH) en 3:1 de acetato de etilo: etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 0,131 mmol, 87 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,4, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,64 (ddd, J = 13,1, 5,8, 2,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 267 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 190H

(7*R*)-*N*-[(2*R,4R*)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 190G (37 mg, 0,131 mmol) y trietilamina (36,4 μl, 0,261 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (39,7 mg, 0,144 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas), se agitó durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 1 M (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice y eluyendo con del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 0,092 mmol, 70,2 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 17,5, 1,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 10,9, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (td, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,71 (ddd, J = 13,5, 6,3, 2,6 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 524 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 191

(7*R*)-*N*-[(2*R,4R*)-2-{5-[(1*R*)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 190H (22 mg, 0,042 mmol) en alcohol *tert*-butílico (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con AD-mix-alfa (número de catálogo de Sigma-Aldrich: 392758-50G, 200 mg) y se agitó durante una noche en el baño de hielo dejando que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió más AD mix alfa (200 mg) y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con agua y etanol. La mezcla se

trató con gel de sílice (aproximadamente 3 g) y se concentró a sequedad. Esta suspensión en gel de sílice se transfirió a un cartucho Poppy-12 y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 0,013 mmol, 29,9 % de rendimiento). La estereoquímica del diol se asignó de manera arbitraria. El análisis cromatográfico de fluidos supercríticos analítico quiral indicó un 69 % de exceso diastereomérico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,93 (c, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,74 (ddd, *J* = 13,1, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,97 (dt, *J* = 13,3, 10,3 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 301 (100 %), 558 (M+H)<sup>+</sup> (10 %).

### Ejemplo 192

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(1*S*)-1,2-dihidroxietyl]pirazin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 190H (20 mg, 0,038 mmol) en alcohol *tert*-butílico (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con AD-mix-beta (número de catálogo de Sigma-Aldrich: 392766-50G, 400 mg) y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y etanol. La mezcla se trató con gel de sílice (aproximadamente 3 g) y se concentró a sequedad. Esta suspensión en gel de sílice se transfirió a un cartucho Poppy-12 y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [9:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos proporcionó el compuesto del título (11,5 mg, 0,021 mmol, 54,0 % de rendimiento). La estereoquímica del diol se asignó de manera arbitraria. El análisis cromatográfico de fluidos supercríticos analítico quiral indicó un 70 % de exceso diastereomérico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 4,93 (c, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,74 (ddd, *J* = 13,4, 6,3, 2,4 Hz, 1H), 2,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,4, 10,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 301 (100 %), 558 (M+H)<sup>+</sup> (10 %).

### Ejemplo 193

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

### Ejemplo 193A

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(5-cloropirazin-2-il)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución de *N,N*-diisopropilamina (136 µl, 0,958 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (354 µl, 0,884 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (394 mg, 1,027 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución de 5-cloropirazin-2-carbaldehído (n.º CAS 88625-24-5, 105 mg, 0,737 mmol), se agitó a -78 °C durante 75 minutos, se trató con una solución de ácido acético (84 µl, 1,473 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se calentó a 0 °C, se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (1105 µl, 1,105 mmol), se agitó a 0 °C durante 90 minutos, se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % (durante 10 minutos) de [1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 0,316 mmol, 42,8 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,36 (c, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 13,6, 6,4 Hz, 0H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 412 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 193B

(*S*)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 193A (0,14 g, 0,340 mmol) y trifenilfosfina (0,107 g, 0,408 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en tolueno (0,387 ml, 0,850 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con heptanos, se agitó durante 5 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (66,5 mg, 0,169 mmol, 49,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (dd, *J* = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 17,5, 3,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (dd, *J* = 17,5, 12,2 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 394 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 193C**

(2*R*,4*R*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-amina

- 5 Una solución del ejemplo 193B (66 mg, 0,168 mmol) en metanol (3 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (12,68 mg, 0,335 mmol), se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (30 mg en tres adiciones de 10 mg durante 30 minutos) y se agitó durante 75 minutos. La mezcla se trató con HCl 4 M en dioxano (419 µl, 1,676 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. La mezcla se repartió entre metil *terc*-butil éter (30 ml) y agua (15 ml).
- 10 Las capas se separaron y la capa de metil *terc*-butil éter se extrajo con HCl 0,2 M (10 ml). La capa de metil *terc*-butil éter se descartó. Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con acetato de etilo (2 x, 30 ml y 15 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (37,5 mg, 0,129 mmol, 77 % de rendimiento).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,7, 5,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,64 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 1,89 (c, *J* = 11,7 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 275 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 193D**

- 20 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 25 Una solución del ejemplo 193C (36,8 mg, 0,126 mmol) y trietilamina (35,2 µl, 0,252 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (38,4 mg, 0,139 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas), se agitó durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 1 M (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 0,120 mmol, 95 % de rendimiento).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (dd, *J* = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 5,32 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,73 (ddd, *J* = 13,3, 6,3, 2,4 Hz, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,3, 10,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 530 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 194**

*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de propan-2-ilo

- 40 El compuesto del título se obtuvo como el primer producto de elución a partir del procedimiento tal como se describe en el ejemplo 148B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,99 (sept., *J* = 60 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,29 - 1,06 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 643 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 195**

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 195A**

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(6-cloropiridazin-3-il)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

- 55 Una solución de *N,N*-diisopropilamina (0,605 ml, 4,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (1,568 ml, 3,92 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (1,88 g, 4,90 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución de 6-cloropiridazin-3-carbaldehído (n.º CAS 303085-53-2, 0,466 g, 3,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de ácido acético (0,374 ml, 6,53 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se calentó a 0 °C, se trató durante 1 minuto con fluoruro de tetrabutamonio 1 M en tetrahidrofurano (4,90 ml, 4,90 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró en el evaporador rotatorio con un calentamiento mínimo hasta aproximadamente un volumen total de 15 ml y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 75 ml) y ácido cítrico 5 % (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml), se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del

15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 1,627 mmol, 49,8 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,94 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,55 (t a, J = 4,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 3,91 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 195B**

(S)-N-[(2R,E)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

10 Una solución del ejemplo 195A (0,58 g, 1,408 mmol) y trifetilfosfina (0,443 g, 1,690 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (1,603 ml, 3,52 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con heptanos, se agitó durante 5 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (338 mg, 0,858 mmol, 60,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,62 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 17,4, 2,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 17,5, 13,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 195C**

20

(2R,4R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-amina

Una solución del ejemplo 195B (340 mg, 0,863 mmol) en metanol (8 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (65,3 mg, 1,726 mmol), se agitó a 0 °C durante 45 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (2158 µl, 8,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 75 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [10:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta casi sequedad. Esta solución se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 0,617 mmol, 71,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (dd, J = 8,9, 0,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 10,7, 5,8, 0,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,74 (ddd, J = 13,2, 5,7, 2,2 Hz, 1H), 1,86 (ddd, J = 13,2, 11,5, 10,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 275 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

25

30

35

**Ejemplo 195D**

40

(7R)-N-[(2R,4R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 195C (172 µl, 1,234 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (188 mg, 0,679 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se volvió espesa y se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 0,2 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 40 % de [1:1 acetato de etilo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 0,545 mmol, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 5,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,38 (ddd, J = 13,1, 6,0, 1,7 Hz, 1H), 2,20 (c, J = 11,9 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H); LC/MS (ESI+) m/z 275 (100 %), 532 (M+H)<sup>+</sup> (10 %).

45

50

55

**Ejemplo 196**

(7R)-N-[(4R)-2-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60

**Ejemplo 196A**

(7R)-2,2-difluoro-N-[(2S,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida y (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65

Una mezcla del ejemplo 195D (10 mg, 0,019 mmol) y acetato sódico (1,619 mg, 0,020 mmol) en ácido acético (19,37  $\mu$ l, 0,338 mmol) y agua (4,74  $\mu$ l, 0,263 mmol) se calentó a 100 °C. Se añadió más ácido acético (aproximadamente 0,02 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 horas y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % [9:1 acetato de etilo: etanol] en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título que según la RMN es una mezcla 1:3 de los isómeros *trans:cis*: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,36 (s a, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,61 (ddd, *J* = 13,4, 6,3, 2,3 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,4, 10,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H). RMN para el isómero *cis*: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,36 (s a, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,06 - 5,01 (m, 1H), 4,87 - 4,82 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,0, 2,8 Hz, 1H), 2,18 (ddd, *J* = 14,4, 11,2, 4,8 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 514 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 196B

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 196A (aproximadamente 5 mg de una relación 3:1), (*R*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (1,9 mg, 0,015 mmol) y trifetilfosfina (3,83 mg, 0,015 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 0,3 ml) se enfrió a 0 °C y se trató durante 1 minuto con 40 % en p/p de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (8,87  $\mu$ l, 0,019 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, en el baño de hielo, dejando que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró usando una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), se trató con HCl 3 M (0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se repartió entre NaOH 1 M (aproximadamente 10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % [3:1 acetato de etilo: etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. La RMN <sup>1</sup>H indica aproximadamente una relación 4:1 de los isómeros *cis:trans*. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,8H), 7,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,2H), 7,06 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 10,1 Hz, 0,2H), 6,95 (s, 0,8H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,2H), 6,90 (s, 0,2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,8H), 6,66 (s, 1H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,2H), 6,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,8H), 5,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,2H), 5,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 0,8H), 5,43 - 5,36 (m, 0,8H), 5,12 (d, *J* = 10,3 Hz, 0,2H), 4,97 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 0,8H), 4,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,2H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,8H), 4,51 - 4,28 (m, 3H), 4,20 - 4,15 (m, 0,2H), 4,14 - 4,09 (m, 0,8H), 3,79 (s, 3H), 3,72 - 3,48 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 11,9, 6,4 Hz, 0,8H), 2,45 - 2,37 (m, 0,2H), 2,30 - 2,24 (m, 0,2H), 1,88 - 1,80 (m, 0,8H), 1,70 (s, 2,4H), 1,66 (s, 0,6H); LC/MS (ESI+) *m/z* 588,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 197

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 273 (2,7 mg, 4,47  $\mu$ mol) y Pd al 10%/C (aproximadamente 1 mg) se trató con tetrahidrofurano (aproximadamente 0,5 ml), se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 30 minutos, se trató con una corriente de N<sub>2</sub> durante 2 minutos y se cromatografió directamente sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [3:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,26 (s a, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,61 (ddd, *J* = 13,1, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,2, 10,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 514 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 198

{*trans*-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

El ejemplo 163 (41 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (12  $\mu$ l, 0,086 mmol) en *terc*-butanol anhidro (100  $\mu$ l) se trataron con fosforazidato de difenilo (17  $\mu$ l, 0,079 mmol) y se calentaron a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se cromatografió sobre gel de sílice (del 5 al 15 % de metil *terc*-butil éter en 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptano) para dar 12 mg del compuesto del título (26 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 73,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 2H), 5,24-5,17 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,00-1,76 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,15 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* = 651 (M-

H):

### Ejemplo 199

- 5 {*trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexil} carbamato de *tert*-butilo

Una solución del ejemplo 160 (86 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (21  $\mu$ l, 0,15 mmol) en tolueno anhidro (200  $\mu$ l) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (18  $\mu$ l, 0,12 mmol) y después gota a gota con fosforazidato de difenilo (35  $\mu$ l, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se sometió brevemente a ultrasonidos, se agitó durante 15 minutos, se diluyó con *tert*-butanol (200  $\mu$ l) y se calentó a 80 °C durante cuatro horas. Se añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en *tert*-butanol (50  $\mu$ l, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más *tert*-butóxido de potasio 1 M en *tert*-butanol (50  $\mu$ l, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 100 minutos, se diluyó con metil *tert*-butil éter y se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *tert*-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se cromatografiaron sobre sílice (acetato de etilo al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 29 mg del compuesto del título (30%). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,90 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,62-6,30 (m, 3H), 5,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55-1,05 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* = 651 (M-H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 200

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*S*,4*R*)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 272 (40 mg, 0,066 mmol) y Pd al 10 %/C (1 mg) se trató con tetrahidrofurano (aproximadamente 0,5 ml), se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 30 minutos, se trató con una corriente de N<sub>2</sub> durante 2 minutos y se cromatografió directamente sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [3:1 acetato de etilo: etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (23,5 mg, 0,046 mmol, 69,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,93 (s a, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,05 - 5,02 (m, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 2H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,3, 2,8 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 14,3, 11,2, 4,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H); LC/MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 514 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 201

Ácido 1-[(2*S*,4*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico

El ejemplo 165 (381 mg, 0,65 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml), se trató con NaOH acuoso 1 M (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se inactivó con ácido cítrico acuoso 3 M (1 ml) y se repartió con heptano (2 ml) y salmuera (1 ml). La fase acuosa separada se extrajo dos veces con metil *tert*-éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta 390 mg de un sólido de color blanquecino (100 %). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,93 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73- 6,69 (m, 1H), 6,66- 6,64 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,36- 5,30 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 1,7 Hz, 1H), 2,45 (ddd, *J* = 12,8, 6,2, 1,7 Hz, 1H), 1,84 1,76 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,44 (c, *J* = 9,7, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,05 (ddd, *J* = 9,4, 7,3, 4,1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* = 556 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 202

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 283G (12,5 mg, 0,022 mmol) en metanol (0,5 ml) se trató con Pd 10 %/C (5 mg) y se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 6 horas. La atmósfera se sustituye con N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. Los sólidos se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (2 x 2 ml). Los filtrados combinados se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg, 9,23  $\mu$ mol, 42,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 1,59 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 486 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 203



(7*R*)-*N*-(2-[1-[(benciloxi)metil]ciclopropil]-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 El producto del ejemplo 136F (219,8 mg, 0,308 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (55,0 mg) y se suministró hidrógeno a la reacción mediante un globo. La reacción se agitó a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante 15 horas y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 50 % al 100 % de acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como el primer compuesto de elución (77,3 mg, 40 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 14,6, 8,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 0,97 - 0,73 (m, 4H). MS (ESI+) *m/z* 623 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 204

15 (7*R*)-*N*-(2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El producto del ejemplo 143A (0,111 g, 0,430 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (0,82 ml, 11,23 mmol) durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, después el exceso de cloruro de tionilo se añadió tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml cada vez). El aceite de color amarillo resultante se trató con una solución del producto del ejemplo 3B (0,134 g, 0,43 mmol) y piridina (0,410 ml, 5,07 mmol) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 de un gradiente lineal del 95-10 % de A). El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo de color rojo oscuro (0,107 g, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,91 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 5H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 6,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 553,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 205

35 (7*S*)-*N*-(1-[(2*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 El producto del ejemplo 3A (50,3 mg, 0,195 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (80 µl) y *N,N*-dimetilformamida (25 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Se añadió el producto del ejemplo 130E (89,8 mg, 0,188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos al 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de un gradiente lineal del 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos al 95 % de A, 10,0-12,0 minutos a un gradiente lineal del 95-10 % de A para producir el compuesto del título (85,0 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 6H), 7,33 - 7,18 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,34 (m, 4H), 4,14 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 4,02 (dtd, J = 8,4, 5,6, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 717 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 206

55 (7*R*)-*N*-(5-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-7-fluoro-1,1,4,4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-*b*]indol-8-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60 El producto del ejemplo 130G (2,57 g, 4,79 mmol) en acetona (50 ml) se trató con ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,263 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,7 ml, 5,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con del 0 al 50 % de acetato de etilo-heptanos para proporcionar el compuesto del título (producto secundario de la reacción) en forma de un sólido de color blanco (0,298 g, 11 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,10 - 4,99 (m, 2H), 4,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). MS *m/z* 577,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 207

(7R)-N-(5-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-7-fluoro-1,1,4,4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol-8-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo como el producto principal a partir de la cromatografía de la reacción descrita en el ejemplo 206: sólido de color blanco, 2,38 g (81 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 3H), 4,25 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 617,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 208

6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida

15 Una solución madre del ejemplo 89F (300 µl, 0,15 M, 0,046 mmol, 1,0 equivalente) y diisopropiltilamina (300 µl, 0,45 M, 0,14 mmol, 3,0 equivalentes) en N,N-dimetilacetamida se mezcló con una solución madre de HATU (300 µl, 0,19 M, 0,056 mmol, 1,2 equivalentes) en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a 2-aminofenol puro (7,57 mg, 0,069 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que la reacción se consideró completa por LC. La mezcla de reacción se cargó  
20 directamente en un bucle de inyección y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA6 para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 14,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,43 - 5,24 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H),  
25 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 631,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 209

30 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-propilpiridin-3-carboxamida

El ejemplo 209 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo el 2-propilaminoetanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el  
35 compuesto del título (25,9 mg, 75,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,55 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,35 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 5H), 0,92 - 0,72 (m, 3H). MS (APCI+) m/z 625,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 210

N-bencil-6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida

45 El ejemplo 210 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-bencilaminoetanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (21,8 mg, 59,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,23 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,57 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 673,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 211

55 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxifeniletil)-7V-metilpiridin-3-carboxamida

El ejemplo 211 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-metilamino-1-feniletanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el  
60 compuesto del título (30,1 mg, 82,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,44 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 25,2, 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,14 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 673,8 (M+H)<sup>+</sup>.

65

#### Ejemplo 212

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

- 5 El ejemplo 212 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo con piperidin-4-ol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (23,4 mg, 68,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,52 - 1,36 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 624,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 213

- 15 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 213 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-piperazin-1-il-etanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (36,2 mg, 88,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,65 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,37 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 653,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 214

- 30 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 214 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 1-amino-2-metil-propan-2-ol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (26,2 mg, 78,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 2H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 612,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 215

- 40 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 215 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-amino-2-metil-propan-1-ol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (8,4 mg, 25,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 612,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 216

- 55 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 216 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-amino-2-fenil-etanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (28,7 mg, 80,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 2H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,57 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 659,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 217

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiaz-4-il)piridin-3-carboxamida

5 El ejemplo 217 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 1,1-dioxotiaz-4-amino por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 20,9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,14 (t, J = 9,1 Hz, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 5H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 671,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

15 (*7R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El ejemplo 218 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (28,3 mg, 80,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 4H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 643,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

(*7R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[5-(1,4-oxazepan-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

30 El ejemplo 219 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo clorhidrato de 1,4-oxazepano por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (25,0 mg, 73,2 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,26 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,45 (m, 11H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 624,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 220

40 (*7R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

45 El ejemplo 220 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo morfolina por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (24,7 mg, 73,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,42 - 5,25 (m, 2H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,57 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 609,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 221

55 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridin-3-carboxamida

60 El ejemplo 221 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 1-amino-indan-2-ol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (27,8 mg, 76,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,33 (td, J = 10,2, 8,9, 3,9 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 16,3, 5,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,3, 2,5 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 672,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 222

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]piridin-3-carboxamida

El ejemplo 222 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 208, sustituyendo 2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etanol por 2-aminofenol y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7, para proporcionar el compuesto del título (17,5 mg, 47,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 9,00 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 2H), 4,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 689,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 223

(*7R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)fenil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 50 (0,014 g, 0,026 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (4,91 mg, 0,031 mmol) y clorhidrato de *N*<sup>1</sup>-((etilimino)metilen)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina (9,45 mg, 0,049 mmol) se agitaron en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) y piridina (0,200 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 30 al 70 % de acetato de etilo-heptanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,0144 g, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 5H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,60 - 6,40 (m, 2H), 5,31 (m, 2H), 5,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 6H), 1,54 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 642,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 224

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

#### Ejemplo 224A

4-[(2*R*,4*R*)-4-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 225B (0,967 g, 1,75 mmol) en metanol (25 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,132 g, 3,50 mmol) y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se trató con aproximadamente 3 g de gel de sílice y se concentró a sequedad. Esta suspensión de gel de sílice se transfirió a un cartucho Poppy-65 y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,58 (td, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,96 (dd, *J* = 11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 3H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 555 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 224B

4-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 224A (0,36 g, 0,649 mmol) en etanol (3,5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,623 ml, 6,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [10:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, añadiendo más NaHCO<sub>3</sub> sólido a la mezcla hasta que el pH fue 8. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,276 g, 0,613 mmol, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 6,80 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (dd, *J* = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,21 (dd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 390 (100 %), 451 (M+H)<sup>+</sup> (10 %).

#### Ejemplo 224C

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 224B (0,276 g, 0,613 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,225 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (0,203 g, 0,735 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con 10 gotas de solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) y HCl 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,394 g, 0,571 mmol, 93 % de rendimiento).  
 RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 - 7,34 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 6,67 - 6,65 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,30 - 5,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,27 (s a, 2H), 3,96 (dd, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,77 (s a, 2H), 2,23 (dd, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,51 (c, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 691 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 225

4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

#### Ejemplo 225A

4-[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 145A (0,72 g, 3,27 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (n.º CAS 138163-08-3, 0,809 g, 3,27 mmol) en metanol (15 ml) se trató con pirrolidina (0,541 ml, 6,54 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 1 M (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,79 g, 1,758 mmol, 53,7 % de rendimiento).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,37 - 4,25 (m, 3H), 2,88 - 2,62 (m, 4H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,47 - 1,21 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 450 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 225B

4-[(4E)-4-[[[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla del ejemplo 225A (0,79 g, 1,758 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (n.º CAS 343338-28-3, 0,426 g, 3,52 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con etóxido de titanio (IV) (1,458 ml, 7,03 mmol), se agitó a 90 °C durante 7 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se trató con agua (50 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. LC/MS (ESI+) *m/z* 553 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 225C

4-[(2S,4S)-4-[[[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 225B (0,967 g, 1,75 mmol) en metanol (25 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,132 g, 3,50 mmol) y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se trató con aproximadamente 3 g de gel de sílice y se concentró a sequedad. Esta suspensión de gel de sílice se transfirió a un cartucho Poppy-65 y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 (dt, *J* = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,95 (dd, *J* = 11,2, 5,5 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,22 (dd, *J* = 13,1, 6,0 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,68 (m, 3H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 555 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 225D

4-[(2S,4S)-4-amino-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 225C (0,283 g, 0,51 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,275 ml, 5,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter

(aproximadamente 30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa de metil *terc*-butil éter se extrajo con HCl 1 M (10 ml). Las capas ácidas combinadas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con acetato de etilo. Esta capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La capa de metil *terc*-butil éter se lavó por separado con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Los residuos de las dos capas se combinaron y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [10:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, añadiendo más NaHCO<sub>3</sub> sólido a la mezcla hasta que el pH fue 8. Esta capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,217 g, 0,482 mmol, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s a, 2H), 4,07 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,19 (dd, *J* = 12,5, 5,2 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 2H), 1,59 (c, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,48 - 1,29 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 390 (100 %), 451 (M+H)<sup>+</sup> (10 %).

### 15 Ejemplo 225E

4-[(2S,4S)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

20 Una solución del ejemplo 225D (0,217 g, 0,482 mmol) y trietilamina (0,134 ml, 0,963 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una solución del ejemplo 134F (0,160 g, 0,578 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con 10 gotas de solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) y HCl 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,339 g, 0,491 mmol, 102 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 6,66 - 6,64 (m, 2H), 5,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 (ddd, *J* = 10,9, 9,2, 6,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,96 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,78 (s a, 2H), 2,24 (dd, *J* = 12,5, 6,1 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,51 (c, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,45 - 1,25 (m, 2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 691 (M+H)<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 226

*(7R)*-*N*-[(2S,4S)-2-(1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 Una solución del ejemplo 185 (33 mg, 0,059 mmol) y *p*-toluenosulfonato de *(R)*-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil (n.º CAS 23788-74-1, 16,98 mg, 0,059 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se trató con trietilamina (24,80 µl, 0,178 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, se calentó a 100 °C durante 90 minutos y se calentó a 120 °C durante 90 minutos, se enfrió y se repartió entre metil *terc*-butil éter (aproximadamente 25 ml) y agua. Apareció una emulsión que se asentó después de varios minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (más emulsión), se diluyó con heptanos (aproximadamente 20 ml) (emulsión mayoritariamente asentada), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [22:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 40 ml) y se trataron con NaHCO<sub>3</sub> sólido, de modo que la capa acuosa fue pH 8. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título (23,6 mg, 0,035 mmol, 59,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (dd, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,65 - 6,63 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,31 - 5,23 (m, 1H), 4,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 7,9, 7,5 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,26 (ddd, *J* = 12,6, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,55 - 1,44 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 671,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### 60 Ejemplo 227

*N*-(2-amino-2-oxoetil)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]piperidin-3-carboxamida

65 Una solución madre del compuesto principal y diisopropiletil amina (0,11 M y 0,32 M en dimetilacetamida, respectivamente, 352 µl, 0,037 mmol del ejemplo 89F (1,0 equivalentes) y 0,11 mmol de diisopropiletil amina (3,0 equivalentes)), HATU (0,13 M en dimetilacetamida, 352 µl, 0,044 mmol, 1,2 equivalentes) y clorhidrato de 2-aminoacetamida (0,40 M en dimetilacetamida, 140,8 µl, 0,056 mmol, 1,5 equivalentes) se aspiraron de sus respectivos viales originales, se mezclaron a través de un tubo de mezcla de perfluoroalcoxi (PFA) (0,2 mm de diámetro interno) y se

cargó en un bucle de inyección. El segmento de reacción se inyectó en el reactor de flujo (bobina de Hastelloy, 0,75 mm de diámetro interno, 1,8 ml de volumen interno) se ajustó a 75 °C y se pasó a través del reactor a 180 µl min<sup>-1</sup> (10 minutos de duración). Después de salir del reactor, la mezcla de reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando el método de LC/MS prep. TFA7 para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg, 35,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 596,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 228

*N*-(4-amino-4-oxobutil)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]piridin-3-carboxamida

15 El ejemplo 228 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo el clorhidrato de 4-amino-butiramida por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 38,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,40 (ddd, J = 13,1, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 624,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 229

25 *N*-(4-amino-4-oxobutan-2-il)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]piridin-3-carboxamida

30 El ejemplo 229 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo el clorhidrato de 3-amino-butiramida por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (7,0 mg, 25,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,39 - 5,28 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,49 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 624,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 230

6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-[2-(metanosulfonil)etil]piridin-3-carboxamida

40 El ejemplo 230 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo el clorhidrato de 2-metilsulfoniletanamina por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (17,0 mg, 60,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 5H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 646,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 231

50 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

55 El ejemplo 231 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 4-(aminometil)pirrolidin-2-ona por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (11,8 mg, 42,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,46 - 3,31 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 16,8, 6,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 636,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 232

65 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 232 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo



trifluoroacetato 4-aminopiperidin-2-ona por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (24,9 mg, 90,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 17,3, 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 637,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 233

10 (7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-7-metoxi-2-[5-(4-sulfamoilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 233 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo amida de ácido piperazin-1-sulfónico por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (19,1 mg, 64,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,61 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 688,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 234

25 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-3-carboxamida

El ejemplo 234 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-metilaminoetanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (14,7 mg, 55,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,59 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 597,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 235

35 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-etil-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 235 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-etilaminoetanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg, 56,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 611,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 236

50 6-[(2R,4R)-4-(((7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N,N-bis(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 236 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (21,0 mg, 76,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,58 (m, 4H), 3,54 - 3,45 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 628,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 237

60 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 237 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo clorhidrato de morfolin-2-il-metanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título

(3,8 mg, 13,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,24 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 3,73 (s, 4H), 3,54 - 3,37 (m, 3H), 3,23 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 640,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 238

10 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 238 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo trifluoroacetato 3-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-ol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (7,4 mg, 26,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,41 (m, 6H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 654,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 239

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)azetidín-1-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

25 El ejemplo 239 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-etil)azetidín-3-ol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, 5,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,77 (s, 1H), 8,19 - 7,97 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,27 - 3,91 (m, 4H), 3,74 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 640,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 240

35 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 240 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo morfolin-3-ilmetanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 71,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 5,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 9H), 3,56 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 640,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 241

50 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-propil)piridin-3-carboxamida

El ejemplo 241 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 1-aminopropan-2-ol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (16,2 mg, 73,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,86 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 597,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 242

60 6-[(2*R*,4*R*)-4-[[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(1-hidroxi-propán-2-il)piridin-3-carboxamida

65 El ejemplo 242 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-aminopropan-1-ol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (17,1 mg, 77,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1

(v/v))  $\delta$  8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 597,9 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 243**

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)piridin-3-carboxamida

10

El ejemplo 243 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 3-aminopropan-1,2-diol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (19,3 mg, 85,0 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 4H), 3,54 - 3,38 (m, 3H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 613,9 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 244**

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida

20

El ejemplo 244 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-aminoetanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (15,6 mg, 72,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 583,9 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

**Ejemplo 245**

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-[(*trans*-3-hidroxiciclobutil)metil]piridin-3-carboxamida

35

El ejemplo 245 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo *trans*-3-(aminometil)ciclobutanol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (18,7 mg, 81,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 624,0 (M+H)<sup>+</sup>.

40

45

**Ejemplo 246**

6-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-*N*-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)piridin-3-carboxamida

50

El ejemplo 246 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo 2-amino-3-metoxi-propan-1-ol por clorhidrato de 2-amino-acetamida y se purificó usando el método de LC/MS prep. AA7, para proporcionar el compuesto del título (13,3 mg, 57,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 90 °C, DMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 (p, J = 5,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 628,0 (M+H)<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 247**

*(7R)*-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60

Una solución del ejemplo 182 (60,4 mg, 0,109 mmol) y p-toluenosulfonato de (*R*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (n.º CAS 23788-74-1, 62,2 mg, 0,217 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se trató con trietilamina (45,4  $\mu$ l, 0,326 mmol), se calentó a 120 °C durante 90 minutos, se enfrió y se repartió entre metil *tert*-butil éter (aproximadamente 25 ml) y agua. Apareció una emulsión que se asentó después de varios minutos. Las capas se

65

separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (otra emulsión), se diluyó con heptanos (aproximadamente 20 ml) (emulsión mayoritariamente asentada), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [22:1:1 acetato de etilo: HCOOH:H<sub>2</sub>O] en [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H<sub>2</sub>O]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se lavaron con una mezcla de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 40 ml) y 5 g de NaOH sólido. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 0,076 mmol, 70,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 6,67 - 6,65 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,8, 6,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,28 (s a, 1H), 2,90 (s a, 1H), 2,72 (s a, 1H), 2,44 (s a, 2H), 2,27 (dd, *J* = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,70 (m, 4H), 1,67 (s, 3H), 1,51 (c, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 671,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 248

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 248 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo (3*R*,4*R*)-pirrolidin-3,4-diol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (29,6 mg, >99 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 5H), 3,45 - 3,22 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,56 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 625,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 249

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 249 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 227, sustituyendo (3*S*,4*S*)-pirrolidin-3,4-diol por clorhidrato de 2-amino-acetamida, para proporcionar el compuesto del título (14,8 mg, 54,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 5H), 3,33 (s, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,56 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 625,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 250

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{5-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]pirazin-2-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 193D (26 mg, 0,049 mmol) y (3*R*,4*R*)-pirrolidin-3,4-diol (n. ° CAS 186393-31-7, 15,12 mg, 0,147 mmol) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6 gotas), se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 80 °C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con HCl 0,2 M (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de [3:1 acetato de etilo:etanol] en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,038 mmol, 79 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,36 (td, *J* = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,54 (d a, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (dt, *J* = 13,5, 9,7 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 599,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 251

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{6-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]piridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 195D (21,3 mg, 0,040 mmol) y (3*R*,4*R*)-pirrolidin-3,4-diol (n. ° CAS 186393-31-7, 12,39 mg, 0,120 mmol) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6 gotas), se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 80 °C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml) y comenzó a precipitar un sólido. Se añadió más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y algo de heptanos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:heptanos y se secó al vacío mientras se calentaba a 50 °C durante 30 minutos para proporcionar

el compuesto del título en forma de una mezcla 9:1 de isómeros *cis:trans*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 2H), 5,17 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 5,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,08 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (dd, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 2H), 3,40 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 2H), 1,59 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 600 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 252

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropoxi]piridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

### Ejemplo 252A

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-(6-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxilpiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3] benzodioxol-7-carboxamida y (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(6-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]piridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 195D (22,4 mg, 0,042 mmol) y (*R*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (n.º CAS 14347-78-5, 11,13 mg, 0,084 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con una dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (2,53 mg, 0,063 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (relación 2:3 del isómero *trans* al isómero *cis*). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,4H), 7,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,6H), 7,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,4H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,6H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,4H), 6,98 (s, 0,6H), 6,94 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 0,6H), 6,86 (s, 0,4H), 6,61 (s, 0,6H), 6,61 (s, 0,4H), 6,54 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 0,4H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 0,6H), 6,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,4H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,6H), 6,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,6H), 5,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 0,4H), 5,46 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 0,6H), 5,43 - 5,37 (m, 0,6H), 5,20 (dd, *J* = 11,3, 2,3 Hz, 0,4H), 5,05 - 5,01 (m, 0,4H), 4,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,6H), 4,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,4H), 4,66 (dd, *J* = 4,0, 1,4 Hz, 0,4H), 4,64 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 0,6H), 4,61 - 4,49 (m, 20H), 4,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,4H), 4,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,6H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,87 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 1,2H), 3,76 (s, 1,8H), 2,79 (ddd, *J* = 13,7, 6,5, 2,9 Hz, 0,6H), 2,51 (dt, *J* = 14,2, 2,7 Hz, 0,4H), 2,20 (ddd, *J* = 14,2, 11,4, 4,7 Hz, 0,4H), 2,12 (dt, *J* = 13,7, 9,2 Hz, 0,6H), 1,64 (s, 1,8H), 1,61 (s, 1,2H), 1,48 (s, 1,2H), 1,47 (s, 1,8H), 1,41 (s, 1,2H), 1,41 - 1,40 (m, 1,8H); LC/MS (ESI+) *m/z* 628,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 252B

(7*R*)-*N*-[(4*R*)-2-{6-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropoxi]piridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 252A (16 mg) en metanol (1 ml) se trató con HCl 3 M (0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se repartió entre NaOH 1 M (aproximadamente 10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % [3:1 acetato de etilo: etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. La RMN <sup>1</sup>H indica una relación 2:3 de *trans:cis*. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,4H), 7,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,6H), 7,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,4H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,6H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,4H), 6,95 (s, 0,6H), 6,92 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 0,6H), 6,87 (s, 0,4H), 6,61 (s, 0,4H), 6,60 (s, 0,6H), 6,54 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 0,4H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 0,6H), 6,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,4H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,6H), 5,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,6H), 5,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,4H), 5,44 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 0,6H), 5,43 - 5,38 (m, 0,6H), 5,20 (dd, *J* = 11,3, 2,3 Hz, 0,4H), 5,06 - 5,01 (m, 0,4H), 4,86 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 20H), 4,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,4H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 4,15 (s a, 1H), 3,77 (s, 1,2H), 3,76 (s, 1,8H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,38 (s, 0,4H), 3,32 (s, 0,6H), 2,79 (ddd, *J* = 13,6, 6,4, 2,8 Hz, 6H), 2,50 (dt, *J* = 14,2, 2,7 Hz, 0,4H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 14,3, 11,4, 4,8 Hz, 0,4H), 2,11 - 2,05 (m, 0,6H), 1,64 (s, 1,8H), 1,62 (s, 1,2H); LC/MS (ESI+) *m/z* 588,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 253

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[etil(2-hidroxi)etil]carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

En un recipiente de 4 ml se añadió el ejemplo 150 (22 mg, 0,036 mmol), seguido de hexafluorofosfato de metanaminio y 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (16 mg, 0,044 mmol), diisopropil etil amina (20 µl, 0,11 mmol) y 2-(etilamino)etanol (5 mg, 0,06 mmol) en 1 ml de dimetil acetamida. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (método de TFA). Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un

caudal de 50 ml/min (0-0,5 min al 5 % de A, 0,5-8,5 min a un gradiente lineal del 5-100 % de A, 8,7-10,7 min al 100 % de A, 10,7 -11,0 min de un gradiente lineal del 100-5 % de A) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,4, 5,4, 1,8 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,07 - 1,76 (m, 7H), 1,76 - 1,68 (m, 8H), 1,58 (s, 4H), 1,45 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,17 (td, J = 12,8, 3,5 Hz, 1H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 670,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 254

10 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[bis(2-hidroxi)etil]carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 254 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2,2'-azanediildietanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,5, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (dc, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (ddd, J = 11,5, 6,2, 1,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,5, 5,3, 1,9 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,59 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,68 (m, 7H), 1,58 (s, 4H), 1,52 - 1,36 (m, 2H), 1,34 - 1,11 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 686,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 255

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

25 El ejemplo 255 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo (3*R*,4*R*)-pirrolidin-3,4-diol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,56 (d, J = 59,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,06 (d, J = 5,4 Hz, 19H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 1,70 (m, 8H), 1,58 (s, 4H), 1,42 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,33 - 1,10 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 684,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 256

35 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 El ejemplo 256 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo (3*S*,4*S*)-pirrolidin-3,4-diol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,02 (ddd, J = 13,0, 6,1, 1,9 Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 5H), 1,58 (s, 4H), 1,42 (cd, J = 13,0, 3,5 Hz, 2H), 1,34 - 1,11 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 684,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 257

45 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 El ejemplo 257 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo morfolin-3-ilmetanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (ddt, J = 8,5, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 6,64 (dt, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,5, 5,4, 1,9 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 10,7, 7,8 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 2,50 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 2,07 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,58 (s, 5H), 1,55 - 1,12 (m, 5H). MS (A-PCI+) m/z 698,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 258

60 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{*trans*-4-[(2-hidroxi)propil]carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65 El ejemplo 258 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 1-aminopropan-2-ol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,2, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,5, 5,5, 1,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 13,3, 6,3 Hz, 10H), 2,11 (ddt, J = 11,9, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,39 (ct, J = 13,0, 4,1 Hz, 2H), 1,29 - 1,07 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 656,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 259**

5 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(1-hidroxiopropan-2-il)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

10 El ejemplo 259 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-aminopropan-1-ol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,5, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,7, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 3H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,58 (s, 4H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,27 - 1,10 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 656,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 260**

15 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2,3-dihidroxiopropil)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El ejemplo 260 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 3-aminopropan-1,2-diol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,6, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 3,54 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,39 (ct, J = 12,7, 4,0 Hz, 2H), 1,29 - 1,07 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 672,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 261**

30 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

35 El ejemplo 261 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-aminoetanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,7, 5,6, 1,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,15 - 1,71 (m, 7H), 1,58 (s, 4H), 1,38 (dddd, J = 16,8, 12,8, 8,6, 4,2 Hz, 2H), 1,18 (dtd, J = 31,7, 12,5, 3,4 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 642,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 262**

40 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

45 El ejemplo 262 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-aminofenol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 4H), 1,86 (dt, J = 24,9, 12,4 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 36,7 Hz, 5H), 1,48 (td, J = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,14 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 690,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 263**

55 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2-hidroxietyl)(propil)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60 El ejemplo 263 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-(propilamino)etanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,5, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,6, 5,4, 1,9 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,58 (s, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 4H), 1,34 - 1,11 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 684,7 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 264**

65 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[bencil(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 264 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-(bencilamino)etanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 - 7,14 (m, 5H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,5, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 23,0, 11,3 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (d, J = 12,7 Hz, 3H), 1,21 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 733,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 265

10 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El ejemplo 265 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo piperidin-4-ol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,6, 5,4, 1,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,07 - 1,81 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 5H), 1,58 (s, 5H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,33 (ddt, J = 12,9, 8,7, 3,9 Hz, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 682,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 266

(7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-carbonil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

25 El ejemplo 266 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-(piperazin-1-il)etanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 3,49 (dt, J = 29,1, 5,6 Hz, 6H), 2,45 - 2,37 (m, 6H), 2,07 - 1,86 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,58 (s, 4H), 1,51 - 1,12 (m, 4H). MS (APCI+) m/z 711,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 267

35 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

40 El ejemplo 267 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 1-amino-2-metilpropan-2-ol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,6, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,5, 5,4, 1,8 Hz, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 3H), 1,76 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,41 (ct, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 1,30 - 1,08 (m, 2H), 1,06 (d, J = 0,9 Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 670,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 268

45 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 El ejemplo 268 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-amino-2-metilpropan-1-ol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 11,5, 5,6, 1,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 3H), 1,58 (s, 4H), 1,36 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 0,9 Hz, 8H). MS (APCI+) m/z 670,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 269

(7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamoil]ciclohexil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

60 El ejemplo 269 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 2-amino-2-feniletanol por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 - 7,25 (m, 5H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,6, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 6,6, 1,3 Hz, 2H), 2,20 (tt, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 2,01 (dtd, J = 15,8, 9,0, 7,6, 2,7 Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 4H), 1,75 (s, 2H), 1,58 (s, 4H), 1,51 - 1,07 (m, 5H). MS (APCI+) m/z 718,8 (M+H)<sup>+</sup>.



**Ejemplo 270**

(7R)-N-[(2R,4R)-2-[*trans*-4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 El ejemplo 270 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo 4,4-difluoropiperidina por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H) 3,62 - 3,54 (m, 4H), 2,59 (ddd, *J* = 11,7, 8,4, 3,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 4H), 1,58 (s, 4H), 1,50 - 1,26 (m, 3H), 1,21 (dt, *J* = 15,9, 11,0 Hz, 1H). MS (APCI+) *m/z* 702,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 271**

15 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2R,4R)-2-[*trans*-4-(morfolin-4-carbonil)ciclohexil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 El ejemplo 271 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 253, sustituyendo morfolina por 2-(etilamino)etanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 11,2, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,55 - 3,42 (m, 6H), 2,07 - 1,69 (m, 7H), 1,58 (s, 4H), 1,51 - 1,12 (m, 5H). MS (APCI+) *m/z* 668,7 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 272**

25 (7R)-N-[(2S,4R)-2-[6-(benciloxi)piridazin-3-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

30 Una solución de alcohol bencílico (15,64 µl, 0,150 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con *tert*-butóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (60,2 µl, 0,060 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trató con una solución del ejemplo 195D (16 mg, 0,030 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 40 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,60 - 5,54 (m, 2H), 5,22 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 5,05 (ddd, *J* = 7,3, 4,7, 3,1 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,53 (dt, *J* = 14,3, 2,6 Hz, 1H), 2,22 (ddd, *J* = 14,3, 11,4, 4,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 604,6 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 273**

45 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[6-(benciloxi)piridazin-3-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 Una solución de alcohol bencílico (15,64 µl, 0,150 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se trató con *tert*-butóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (60,2 µl, 0,060 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trató con una solución del ejemplo 195D (16 mg, 0,030 mmol) en tetrahidrofurano (aproximadamente 0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 40 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,62 - 5,53 (m, 2H), 5,48 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,41 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81 (ddd, *J* = 13,7, 6,5, 2,7 Hz, 1H), 2,16 (dt, *J* = 13,7, 9,0 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H); LC/MS (ESI+) *m/z* 604,6 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 274**

60 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 274A**

65 (4R)-2,2-dimetil-4-[(prop-2-en-1-il)oxi]metil-1,3-dioxolano

Una solución de (*R*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (n.º CAS 14347-78-5, 2 g, 15,13 mmol) y bromuro de alilo (1,441 ml, 16,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se enfrió a 0 °C, se trató en porciones con dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,726 g, 18,16 mmol) durante 15 minutos, se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (150 ml) y agua (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (100 ml). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 6,21 mmol, 41,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,89 (ddt, *J* = 17,2, 10,4, 5,7 Hz, 1H), 5,26 (dc, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,19 - 5,16 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 3H), 3,72 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo 274B

{{(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}acetaldehído

Una solución del ejemplo 274A (1,07 g, 6,21 mmol) en 1:1 tetrahidrofurano:H<sub>2</sub>O (30 ml) se trató con una solución al 4 % en peso de tetraóxido de osmio en agua (0,395 ml, 0,062 mmol), se trató con peryodato sódico (6,64 g, 31,1 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. El sólido que apareció entre las capas se eliminó por filtración. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 5,17 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 4,36 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

#### Ejemplo 274C

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*S*)-4-{{(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)butiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución de *N,N*-diisopropilamina (0,628 ml, 4,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (1,626 ml, 4,06 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (1,949 g, 5,08 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución del ejemplo 274B (0,59 g, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de ácido acético (0,388 ml, 6,77 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató durante 1 minuto con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (5,08 ml, 5,08 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró en el evaporador rotatorio con calentamiento mínimo hasta aproximadamente 15 ml de volumen total y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 75 ml) y ácido cítrico al 5 % (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml), se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución (0,25 g, 16,6 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,51 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 2H), 1,74 (s a, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 444 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 274D

(*S*)-*N*-[(2*R,E*)-2-{{(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}metil]-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución del ejemplo 274C (203 mg, 0,458 mmol) y trifetilfosfina (144 mg, 0,549 mmol) en tolueno (5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (521 µl, 1,144 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con heptanos (aproximadamente 5 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 0,411 mmol, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,38 (ddt, *J* = 12,5, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,30 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 17,4, 2,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 17,4, 12,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). LC/MS (ESI+) *m/z* 426 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 274E

(*S*)-*N*-[(2*R,4R*)-2-{{(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2-

## metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 274D (175 mg, 0,411 mmol) en metanol (3 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (31,1 mg, 0,822 mmol), se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se almacenó durante una noche a 0 °C y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 0,341 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,57 (td, *J* = 10,7, 5,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 5H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,55 (dd, *J* = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 1,8 Hz, 1H), 1,83 (dt, *J* = 13,4, 11,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 307 (100 %), 428 (M+H)<sup>+</sup> (2 %).

**Ejemplo 274F**

Hidrógeno cloruro de (2*R*)-3-[(2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]metoxi]propan-1,2-diol

Una solución del ejemplo 274E (146 mg, 0,341 mmol) en metanol (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (854 µl, 3,41 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró con una corriente de N<sub>2</sub> con un ligero calentamiento. El residuo se trató con metil *terc*-butil éter (aproximadamente 2 ml) y el aceite solidificó después de aproximadamente 5 minutos de raspar con una espátula. Se añadieron heptanos y después de 2 minutos, el disolvente se eliminó por decantación. El sólido se trató otra vez con metil *terc*-butil éter (aproximadamente 2 ml) y heptanos (aproximadamente 2 ml). El disolvente se decantó y el sólido se secó con una suave corriente de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se secó al vacío con calentamiento a 50 °C durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 0,328 mmol, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (dd, *J* = 4,3, 3,0 Hz, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,50 (dd, *J* = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 1,81 (c, *J* = 11,6 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 267 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 274G**

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi]metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 274F (39 mg, 0,122 mmol) y trietilamina (51,0 µl, 0,366 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (50,6 mg, 0,183 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1,5 ml), se diluyó con tetrahidrofurano (1,5 ml), se trató con NaOH 1 M (aproximadamente 1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartió entre NaOH 1 M (5 ml) y metil *terc*-butil éter (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (15 ml). Las capas combinadas de metil *terc*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de [3:1 acetato de etilo:etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 0,103 mmol, 85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (ddd, *J* = 10,5, 8,9, 6,7 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 - 3,57 (m, 5H), 2,75 (d a, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,28 (ddd, *J* = 13,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 2,22 - 2,19 (m, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,60 (dt, *J* = 12,9, 11,4 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 522 (M-H).

**Ejemplo 275**

(7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi]metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 275A**

(*S*)-*N*-[(1*E*,3*R*)-4-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)butiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

El procedimiento para la preparación del ejemplo 274C proporcionó el compuesto del título (0,23 g, 15,3%) como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,24 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (dd, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 10,2, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 9,5, 7,4 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 13,6, 10,1 Hz, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 444 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 275B**

(S)-N-[(2S,E)-2-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)metil]-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida

5 Una solución del ejemplo 275A (219 mg, 0,494 mmol) y trifetilfosfina (155 mg, 0,592 mmol) en tolueno (5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (562 µl, 1,234 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con heptanos (aproximadamente 5 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 6H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 17,0, 12,3 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 275C**

(S)-N-[(2S,4S)-2-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida

20 Una solución del ejemplo 275B (175 mg, 0,411 mmol) en metanol (3 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (31,1 mg, 0,822 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con más NaBH<sub>4</sub> (31,1 mg, 0,822 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 0,126 mmol, 30,7 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,67 (dt, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 6H), 3,67 (dd, J = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 13,4, 6,2, 1,9 Hz, 1H), 1,90 (dt, J = 13,4, 11,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 307 (100 %), 428 (M+H)<sup>+</sup> (5 %).

**Ejemplo 275D**

Hidrógeno cloruro de (2R)-3-(((2S,4S)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)propan-1,2-diol

35 Una solución del ejemplo 275C (53,5 mg, 0,125 mmol) en metanol (3 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (313 µl, 1,251 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró con una corriente de N<sub>2</sub> con un suave calentamiento. El residuo se trató con metil *tert*-butil éter (aproximadamente 2 ml) y el aceite solidificó después de aproximadamente 5 minutos de raspar con una espátula. Se añadieron heptanos y después de 2 minutos, el disolvente se eliminó por decantación. El sólido se trató otra vez con metil *tert*-butil éter (aproximadamente 2 ml) y heptanos (aproximadamente 2 ml). El disolvente se decantó y el sólido se secó con una corriente suave de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se secó al vacío con calentamiento a 50 °C durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,100 mmol, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (s a, 3H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,60 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 4H), 2,37 (ddd, J = 13,0, 6,3, 1,3 Hz, 1H), 1,81 (c, J = 11,6 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 267 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 275E**

50 (7R)-N-[(2S,4S)-2-(((2R)-2,3-dihidroxiopropoxi)metil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una solución del ejemplo 275D (30 mg, 0,094 mmol) y trietilamina (39,2 µl, 0,281 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se recogió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (38,9 mg, 0,141 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1,5 ml), se diluyó con tetrahidrofurano (1,5 ml), se trató con NaOH 1 M (aproximadamente 1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartió entre NaOH 1 M (5 ml) y metil *tert*-butil éter (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (15 ml). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % [3:1 acetato de etilo: etanol] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 0,088 mmol, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,29 (dtd, J = 9,3, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 3,88 (ddt, J = 6,3, 5,3, 3,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 10H), 2,29 (ddd, J = 13,0, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,64 - 1,56 (m, 1H); MS (ESI-) m/z 522 (M-H).

**Ejemplo 276**

(7*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5

**Ejemplo 276A**

(*S*)-*N*-{[(1*E*,3*S*)-4-(benciloxi)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)butiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

10 Una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,035 ml, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (2,66 ml, 6,66 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (2,322 g, 6,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución de benciloxiacetaldehído (n.º CAS 60656-87-3, 1 g, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de ácido acético

15 (0,520 ml, 9,08 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se calentó a 0 °C, se trató durante 1 minuto con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (7,26 ml, 7,26 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con metil *tert*-butil éter (aproximadamente 100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml), se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 % al 100 % de metil *tert*-butil éter en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 2,384 mmol, 39,4 % de rendimiento) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,53 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 6,44 - 6,40 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,34 (dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 276B**

(*S*)-*N*-{[(2*R*,*E*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

30 Una solución del ejemplo 276A (0,99 g, 2,360 mmol) y trifenilfosfina (0,743 g, 2,83 mmol) en tolueno (23 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en tolueno (2,69 ml, 5,90 mmol), se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con heptanos (aproximadamente 50 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título

35 (0,79 g, 1,968 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 6,58 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 2H), 4,43 (dddd, *J* = 12,6, 5,4, 3,9, 2,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,52 (dd, *J* = 17,4, 2,8 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 17,4, 12,9 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 402 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 276C**

(*S*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida

45 Una solución del ejemplo 276B (0,79 g, 1,968 mmol) en metanol (20 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,149 g, 3,94 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se concentró a aproximadamente 10 ml de volumen y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,554 g, 1,373 mmol, 69,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 - 7,26 (m, 6H), 6,50 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 3H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (cd, *J* = 10,5, 4,8 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 13,4, 6,0, 1,8 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,4, 11,1 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

**Ejemplo 276D**

55 Hidrógeno cloruro de (2*R*,4*R*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-amina

Una solución del ejemplo 276C (0,55 g, 1,363 mmol) en metanol (15 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (3,41 ml, 13,63 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró en el evaporador rotatorio con un mínimo calentamiento para proporcionar un sólido. El sólido se trató con metil *tert*-butil éter y heptanos y el sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de metil *tert*-butil éter y heptanos. El sólido se secó al vacío con calentamiento (50 °C durante 1 hora) para proporcionar el compuesto del título (425 mg, 1,266 mmol, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,76 (s a, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,58 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 3H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 1H), 1,86 (c, *J* = 11,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 283 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 276E**

(7*R*)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

5 Una mezcla del ejemplo 276D (322 mg, 0,959 mmol) y trietilamina (401  $\mu$ l, 2,88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (398 mg, 1,438 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (aproximadamente 1 ml), se agitó durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 75 ml) y HCl 1 M (aproximadamente 15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 15 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (425 mg, 0,788 mmol, 82 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36 - 7,27 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,29 - 5,22 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 2,31 (ddd, *J* = 13,2, 6,3, 2,0 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* 538 (M-H).

**Ejemplo 277**

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-(hidroximetil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

20 Una mezcla del ejemplo 276E (400 mg, 0,741 mmol) y Pd al 10%/C (40 mg) en tetrahydrofurano en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La atmósfera se intercambió con N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,91 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,29 - 5,23 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,22 (dddd, *J* = 11,0, 5,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (d a, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (d a, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,24 (ddd, *J* = 13,1, 6,3, 1,9 Hz, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 4H); MS (ESI-) *m/z* 448 (M-H).

**Ejemplo 278**

35 (7*R*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

**Ejemplo 278A**

40 (S)-*N*-{(1*E*,3*R*)-4-(benciloxi)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)butiliden}-2-metilpropan-2-sulfinamida

45 El procedimiento para la preparación del ejemplo 276A proporcionó el compuesto del título como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,24 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 6,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,09 (tdd, *J* = 8,8, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 9,3, 7,6 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 13,6, 10,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 278B**

50 (S)-*N*-{(2*S*,*E*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden}-2-metilpropan-2-sulfinamida

55 Una solución del ejemplo 278A (670 mg, 1,597 mmol) y trifenilfosfina (503 mg, 1,916 mmol) en tolueno (15 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (1818  $\mu$ l, 3,99 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con heptanos (aproximadamente 30 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. LC/MS (ESI+) *m/z* 402 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 278C**

60 (S)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-2-metilpropan-2-sulfinamida

65 Una solución del ejemplo 278B (0,55 g, 1,370 mmol) en metanol (14 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,104 g, 2,74 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 31 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dd, *J* = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,57 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 3H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,4, 6,2, 1,9 Hz, 1H), 1,92 (dt, *J* = 13,4, 11,0 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

#### Ejemplo 278D

10 Hidrógeno cloruro de (2S,4S)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-amina

Una solución del ejemplo 278C (0,17 g, 0,421 mmol) en metanol (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,053 ml, 4,21 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró en el evaporador rotatorio con un mínimo calentamiento para proporcionar un sólido. El sólido se trató con metil *tert*-butil éter y heptanos y el sólido se recogió por filtración y se lavó con metil *tert*-butil éter/heptanos. El sólido se secó al vacío con calentamiento (50 °C durante 1 hora) para proporcionar el compuesto del título (121,3 mg, 0,361 mmol, 86 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s a, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,58 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 1,85 (c, *J* = 11,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 283 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 278E

(7*R*)-*N*-[(2S,4S)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

Una mezcla del ejemplo 278D (16 mg, 0,048 mmol) y trietilamina (19,92 μl, 0,143 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se recogió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (19,77 mg, 0,071 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (aproximadamente 0,2 ml), se agitó durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo (aproximadamente 30 ml) y HCl 1 M (aproximadamente 10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % (durante 5 minutos) de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,044 mmol, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 - 7,28 (m, 5H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,26 (td, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,32 (ddd, *J* = 13,2, 6,3, 2,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,60 (s, 3H); MS (ESI-) *m/z* 538 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 279

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{1-[bis(2-hidroxietil)carbamoil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A una solución del ejemplo 166 (45 mg, 81 μmol) y HATU (38 mg, 100 μmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400 μl) se le añadió diisopropiletilamina (42 μl, 0,24 mmol) seguido de una solución de dietanolamina (21 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 μl) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3:1 agua/salmuera (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/heptano. Las fases orgánicas combinadas se aplicaron directamente sobre gel de sílice para cromatografía (eluyendo con del 20 al 50 % de acetonitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después metanol al 2 % en 1:1 acetonitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 30 mg de una espuma de color ámbar claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,74 - 6,70 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 3,97 - 3,26 (m, 7H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,21 - 1,13 (m, 1H), 1,06 - 0,94 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 645 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 280

(7*R*)-*N*-[(2S,4S)-2-{1-[bis(2-hidroxietil)carbamoil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

A una solución del ejemplo 201 (45 mg, 81 μmol) y HATU (38 mg, 100 μmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400 μl) se le añadió diisopropiletilamina (42 μl, 0,24 mmol) seguido de la mitad de una solución de dietanolamina (21 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 μl) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3:1 agua/salmuera (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/heptano. Las fases orgánicas combinadas se aplicaron directamente sobre gel de sílice para cromatografía (eluyendo con del 20 al 50 % de acetonitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después metanol al 2 % en 1:1 acetonitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 29 mg de un jarabe de color ámbar claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,64 - 6,62 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m,

2H), 4,00 - 3,63 (m, 5H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 3,39 - 3,26 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  = 645 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 281

5

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-*{trans*-4-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclohexil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

10 A una solución del ejemplo 155 (25 mg, 45  $\mu$ mol) y HATU (22 mg, 58  $\mu$ mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (200  $\mu$ l) se le añadió diisopropiletilamina (23,5  $\mu$ l, 0,135 mmol) seguido de (3*S*,4*S*)-pirrolidin-3,4-diol (7,1 mg, 69  $\mu$ mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3:1 agua/salmuera (0,8 ml) y la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera, la fase acuosa separada se extrajo con más metil *tert*-butil éter y las fases orgánicas combinadas se aplicaron directamente a sílice para cromatografía (eluyendo con acetonitrilo al 50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después del 2 al 5 % de metanol en 1:1 acetoneitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 12 mg de un polvo de color blanco (41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,93 (s, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,63 - 1,42 (m, 3H), 1,29 - 1,09 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  = 629 (M-H)<sup>-</sup>.

20

#### Ejemplo 282

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-*{1-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida*

25

30 A una solución del ácido del ejemplo 166 (45 mg, 81  $\mu$ mol) y HATU (38 mg, 100  $\mu$ mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400  $\mu$ l) se le añadió diisopropiletilamina (42  $\mu$ l, 0,24 mmol) seguido de (3*S*,4*S*)-pirrolidin-3,4-diol (12,5 mg, 120  $\mu$ mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3:1 agua/salmuera y la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera, la fase acuosa separada se extrajo con más metil *tert*-butil éter y las fases orgánicas combinadas se aplicaron directamente a sílice para cromatografía (eluyendo con acetonitrilo al 50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después del 2 al 5 % de metanol en 1:1 acetoneitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 37 mg de un polvo de color blanco (71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,09 (s, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 3H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 4,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,17 - 3,94 (m, 3H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  = 643 (M+H)<sup>+</sup>.

35

#### Ejemplo 283

40 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 283A

45 1-bencil-1*H*-tetrazol

50 Una solución de bencilamina (4,08 ml, 37,3 mmol) en ácido acético (13 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (9,32 ml, 56,0 mmol) y después se trató con azida sódica (3,15 g, 48,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas y se enfrió. La mezcla se repartió entre metil *tert*-butil éter (500 ml) y NaOH 1 M (250 ml). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % (durante 14 minutos) de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 5,62 (s, 2H); LC/MS (ESI+)  $m/z$  161 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 283B

55 1-bencil-1*H*-tetrazol-5-carbaldehído

60 Una solución del ejemplo 283A (801 mg, 5 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (5 ml, 33,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -98 °C (baño de metanol/N<sub>2</sub> líquido), se trató gota a gota con *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (2,200 ml, 5,5 mmol) durante 5 minutos, se agitó durante 5 minutos a -98 °C, se trató con formiato de etilo (5 ml, 61,4 mmol) durante 1 minuto, se agitó a -98 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se trató con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 25 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,52 g). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,24 (s, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 5,87 (s, 2H).

65



**Ejemplo 283C**

(S)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

5 Una solución de *N,N*-diisopropilamina (473  $\mu$ l, 3,32 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) en atmósfera de  $N_2$  a -78 °C se trató con *n*-butililitio 2,5 M en hexanos (1218  $\mu$ l, 3,05 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (1062 mg, 2,77 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución del ejemplo 283B (521 mg, 2,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de ácido acético (238  $\mu$ l, 4,15 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se calentó a 0 °C, se trató durante 1 minuto con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (3322  $\mu$ l, 3,32 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con metil *terc*-butil éter (aproximadamente 100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml), se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título (0,51 g) como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,01 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 5,68 - 5,61 (m, 2H), 5,46 - 5,39 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 14,1, 5,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 458 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 283D**

(S)-*N*-[(2*R*,*E*)-2-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

25 Una solución del ejemplo 283C (0,51 g, 1,115 mmol) y trifenilfosfina (0,351 g, 1,338 mmol) en aproximadamente 1:1 tolueno:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (1,269 ml, 2,79 mmol), se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con heptanos (aproximadamente 15 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo en [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título. LC/MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 283E**

(S)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida

35 Una solución del ejemplo 283D (200 mg, 0,455 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se trató todo de una vez con NaBH<sub>4</sub> (39,6 mg, 1,047 mmol), se agitó a 0 °C durante 90 minutos y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 6,57 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 6,6, 4,0 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,57 (dt, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (ddd, *J* = 14,7, 6,7, 4,1 Hz, 1H), 2,66 (dt, *J* = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H). LC/MS (ESI+) *m/z* 442 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 283F**

Hidrógeno cloruro de (2*R*,4*R*)-2-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-amina

50 Una solución del ejemplo 283E (20 mg, 0,045 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se trató todo de una vez con HCl 4 M en dioxano (113  $\mu$ l, 0,453 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se trató con metil *terc*-butil éter (5 ml) y heptanos (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y el disolvente se eliminó por decantación. El matraz que contenía el semisólido se secó al vacío con calentamiento (55 °C) durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,78 (s a, 3H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 5H), 6,69 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 3H), 4,78 - 4,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 321 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 283G**

(7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1-bencil-1*H*-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

65 Una solución del ejemplo 283F (0,017 g, 0,045 mmol) y trietilamina (0,013 ml, 0,090 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se recogió a 0 °C en atmósfera de  $N_2$ , se trató con una solución del ejemplo 134F (0,019 g, 0,068 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de [9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: acetato de etilo] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,38 (td, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,79 (ddd, *J* = 14,8, 7,6, 4,6 Hz, 2H), 2,30 (dt, *J* = 14,9, 4,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 578 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 576 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 10 Ejemplo 284

(7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*S*,4*S*)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### 15 Ejemplo 284A

2-(2,2-dietoxietil)piridazin-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 3(2*H*)-piridazinona (0,5 g, 5,20 mmol), bromoacetaldehído dietil acetal (1,025 g, 5,20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,719 g, 5,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 50 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió y se repartió entre metil *terc*-butil éter y agua. La capa de metil *terc*-butil éter se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 1,319 mmol, 25,4 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,72 (dc, *J* = 9,5, 7,1 Hz, 2H), 3,52 (dc, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

#### Ejemplo 284B

30 (6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)acetaldehído

Una solución del ejemplo 284A (260 mg, 1,225 mmol) en tetrahydrofurano (3 ml) se trató con HCl 6 M (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró hasta un aceite y se secó al vacío durante 30 minutos a 55 °C. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (159 mg, 1,151 mmol, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H).

#### Ejemplo 284C

40 (S)-*N*-[(1*E*,3*R*)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)butiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución de *N,N*-diisopropilamina (197 µl, 1,381 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se trató con *n*-butyllitio 2,5 M en hexanos (507 µl, 1,266 mmol), se calentó a 0 °C, se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del ejemplo 190B (442 mg, 1,151 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató con una solución del ejemplo 284B (159 mg, 1,151 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml), se agitó a -78 °C durante 45 minutos, se trató gota a gota con una solución de ácido acético (99 µl, 1,727 mmol) en tetrahydrofurano (0,5 ml), se calentó a 0 °C, se trató durante 1 minuto con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahydrofurano (1381 µl, 1,381 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con metil *terc*-butil éter (aproximadamente 100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (aproximadamente 25 ml), se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo en metil *terc*-butil éter, después se eluyó más con un gradiente del 0 al 100 % de [3:1 acetato de etilo: etanol] en metil *terc*-butil éter para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,08 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 284D

60 (S)-*N*-{(2*S*,*E*)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil]-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-iliden}-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 284C (80 mg, 0,196 mmol) y trifenilfosfina (61,8 mg, 0,236 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (224 µl, 0,491 mmol), se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con heptanos

(aproximadamente 5 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [etanol al 10 % en acetato de etilo] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (22 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,83 (dddd, *J* = 10,8, 7,5, 5,2, 3,4 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 4H), 2,87 (dd, *J* = 17,1, 10,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 284E

10 (S)-*N*-{(2S,4S)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il} -2-metilpropan-2-sulfínamida

15 Una solución del ejemplo 284D (22 mg, 0,056 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se trató todo de una vez con NaBH<sub>4</sub> (4,92 mg, 0,130 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100 % de [etanol al 10 % en acetato de etilo] en heptanos, eluyendo después con [etanol al 25 % en acetato de etilo] para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 13,3, 7,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,33 (ddd, *J* = 13,4, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,4, 10,5 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H).

#### Ejemplo 284F

25 Hidrógeno cloruro de 2-[[{(2S,4S)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]metil]piridazin-3(2*H*)-ona

30 Una solución del ejemplo 284E (42 mg, 0,107 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente se trató todo de una vez con HCl 4 M en dioxano (268 µl, 1,073 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se trató con metil *tert*-butil éter (5 ml) y heptanos (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío con calentamiento (55 °C) durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (s a, 3H), 7,98 (dd, *J* = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 3H), 4,27 (dd, *J* = 12,9, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,44 (dd, *J* = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 1,78 (c, *J* = 11,5 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) *m/z* 271 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 284G

40 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2S,4S)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

45 Una solución del ejemplo 284F (0,036 g, 0,11 mmol) y trietilamina (0,031 ml, 0,220 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se recogió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (0,046 g, 0,165 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50-100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 4H); MS (ESI-) *m/z* 526 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 285

55 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-{(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il}-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

#### Ejemplo 285A

60 (S)-*N*-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)butiliden]-2-metilpropan-2-sulfínamida

65 El procedimiento usado para la preparación del ejemplo 284C proporcionó el compuesto del título como el segundo isómero de elución. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,51 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (dd, *J* = 13,6, 9,0 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); LC/MS (ESI+) *m/z* 408 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 285B**

5 (S)-N-((2R,E)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-2,3-dihidro-4H-1-benzopirán-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 285A (25 mg, 0,061 mmol) y trifenilfosfina (19,31 mg, 0,074 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo, solución al 40 % en peso en tolueno (69,9 µl, 0,153 mmol), se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con heptanos (aproximadamente 50 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 100 % de [etanol al 10 % en acetato de etilo] en heptanos para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,054 mmol, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 13,5, 8,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 17,3, 2,9 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 17,3, 12,2 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); LC/MS (ESI+) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 285C**

20 (S)-N-((2R,4R)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una solución del ejemplo 285B (22 mg, 0,056 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se trató todo de una vez con NaBH<sub>4</sub> (4,92 mg, 0,130 mmol), se agitó a 0 °C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (22,8 mg, 0,058 mmol, 103 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 13,3, 6,0, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (dt, J = 13,3, 11,2 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

**Ejemplo 285D**

35 Hidrógeno cloruro de 2-[[[(2R,4R)-4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]metil]piridazin-3(2H)-ona

Una solución del ejemplo 285C (22,8 mg, 0,058 mmol) en metanol (2 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (146 µl, 0,582 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se trató con metil *tert*-butil éter (5 ml) y heptanos (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío con calentamiento (55 °C) durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (s a, 3H), 7,98 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,45 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 1,78 (c, J = 11,5 Hz, 1H); LC/MS (ESI+) m/z 271 (M-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 285E**

(7R)-2,2-difluoro-N-((2R,4R)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

50 Una solución del ejemplo 285D (0,017 ml, 0,120 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató con una solución del ejemplo 134F (0,025 g, 0,090 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 0,5 ml), se agitó a 0 °C durante 25 minutos y después a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se trató con solución al 37 % de NH<sub>4</sub>OH (5 gotas) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 15 al 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (dd, J = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 4,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,35 (ddd, J = 13,1, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,59 (dt, J = 13,1, 11,2 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 526 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 286**

65 (7R)-N-(1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-{1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida

El producto del ejemplo 3B (296,4 mg, 1,148 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (500 µl) y *N,N*-dimetilformamida (50 µl) lo que dio como resultado el burbujeo de la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se concentró dos veces. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y piridina (2 ml). Se añadió el producto del ejemplo 136E (323,6 mg, 0,682 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en diclorometano,  $R_f=0,44$ ) para producir el compuesto del título (326,6 mg, 63 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 10H), 7,15 (dd,  $J = 7,4, 2,0$  Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,15 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 5,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 4H), 4,16 (dd,  $J = 14,7, 8,9$  Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  715 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 287

1-(aminometil)-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del producto del ejemplo 148B (283 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió con un baño a -70 °C y se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de potasio 1 M en tetrahidrofurano (990 µl, 0,99 mmol) durante 7 minutos. Se retiró el hielo seco del baño y el baño se calentó a -20 °C durante 80 minutos. Se mantuvo cerca de esta temperatura durante 20 minutos, después se volvió a enfriar a -50 °C. Se añadió una suspensión de paraformaldehído (54 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) lentamente mientras el baño se mantenía a o por debajo de -45 °C. Después de la adición, se permitió que el baño se calentara a 0 °C, donde se mantuvo 20 minutos antes de que la reacción se interrumpiera con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (500 µl). Después de un par de minutos se retiró el baño y se añadió también  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso concentrado (500 µl) y se mezcló vigorosamente. La fase acuosa se eliminó y se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 1:1  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso concentrado/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 1 M (600 µl) con cada lavado a su vez extraído con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se colocaron directamente sobre sílice para cromatografía (eluyendo con del 0 al 5 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso concentrado/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron, se lavaron con salmuera diluida, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a 156 mg de una espuma de color blanco (52 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6,96-6,91 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,68 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,90 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,15 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,72-1,46 (m, 7H), 1,31-1,04 (m, 8H); MS (ESI)  $m/z = 657$  (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 288

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-1-(hidroximetil)ciclohexan-1-carboxílico

### Ejemplo 288A

4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-1-(hidroximetil)ciclohexan-1-carboxilato de etilo

Una solución del producto del ejemplo 148B (63 mg, 100 µmol) en tetrahidrofurano anhidro (700 µl) en atmósfera de nitrógeno se enfrió con un baño a -40 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (240 µl, 0,24 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a casi -40 °C durante 30 minutos. Se añadió una suspensión de paraformaldehído (9 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 µl) y la mezcla se agitó a casi -35 °C durante otros 30 minutos, después se dejó calentar a 15 °C durante dos horas. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (100 µl) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso saturado (200 µl). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso saturado/salmuera. La fase acuosa separada se extrajo otra vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre sílice (eluyendo con 1:9 acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  después ácido acético al 1 % en 1:9 acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 17 mg de una goma transparente (25 %). MS (ESI)  $m/z = 656$  (M-H).

### Ejemplo 288B

Ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[*(7R)*-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]-1-(hidroximetil)ciclohexan-1-carboxílico

El producto del ejemplo 288A (17 mg, 26 µmol) se disolvió en dioxano (250 µl), se trató con  $\text{NaOH}$  acuoso 2 M (150 µl), se calentó a 75 °C durante cuatro horas y después se agitó a temperatura ambiente durante tres semanas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso 3 M (80 µl) y se extrajo con metil *tert*-butil éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron, se recogieron en diclorometano, se filtraron y se volvieron a concentrar a 16 mg de un jarabe de color ámbar (98 %). RMN  $^1\text{H}$  (501 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33-7,20 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 3H), 5,69-5,64 (m, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,91-4,87

(m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,85-1,12 (m, 11H); MS (ESI)  $m/z$  = 628 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 289

5 **Ácido** 1-(aminometil)-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

10 El producto del ejemplo 287 (115 mg, 0,17 mmol) se disolvió en dioxano (1,5 ml), se trató con NaOH acuoso 2 M (1,0 ml) y se calentó a 75 °C durante cuatro horas, se agitó a temperatura ambiente durante tres semanas y después se calentó otra vez a 75 °C durante 41 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso 3 M (250 µl) y se filtró a través de tierra de diatomeas con un aclarado vigoroso de acetato de etilo. La fase acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se pasaron a través de una columna Alltech ExtractClean C18 (eluyendo con del 20 al 100 % de metanol/H<sub>2</sub>O) para dar 71 mg de un polvo de color blanquecino (64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,20 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,74-1,49 (m, 7H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,2-1,11 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  = 627 (M-H)<sup>-</sup>.

### 20 Ejemplo 290

**Ácido** *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-6-bromo-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 11,4, 5,5, 1,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,38 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 1,99 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,65 - 1,38 (m, 5H), 1,30 - 1,10 (m, 3H). LC/MS (ESI-)  $m/z$  624,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### 30 Ejemplo 291

**Ácido** *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-4-yodo-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,34 - 5,13 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 3,83 - 3,69 (s, 3H), 2,39 - 2,21 (m, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 3H), 1,88 (td, *J* = 6,1, 5,6, 2,8 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,65 - 1,39 (m, 4H), 1,26 (dtd, *J* = 30,1, 12,8, 3,3 Hz, 2H); LC/MS (ESI-)  $m/z$  670,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### 40 Ejemplo 292

**Ácido** 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

45 RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,33 (tt, *J* = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,22 (m, 2H); MS(ESI-)  $m/z$  544 (M-1)<sup>-</sup>.

### 50 Ejemplo 293

**Ácido** 4-[(2*S*,4*S*)-4-[(7*S*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-il]ciclohexan-1-carboxílico

55 RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,31 (tt, *J* = 12,3, 3,7 Hz, 1H), 2,25 (dd, *J* = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,24 (m, 2H); MS(ESI-)  $m/z$  544 (M-1)<sup>-</sup>.

## 60 Determinación de la actividad biológica

### Ensayos celulares

#### Ensayo de expresión en superficie celular con peroxidasa de rábano picante (CSE-HRP):

65 Se desarrolló un ensayo celular para medir la expresión de la superficie celular F508delCFTR después de la corrección

con los compuestos de prueba en la línea celular epitelial derivada de pulmón humano (CFBE41o-) (Veit G et al, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202). Esto se logró expresando la mutación F508delCFTR junto con una peroxidasa de rábano picante (HRP) en el cuarto bucle exofacial y luego midiendo la actividad de HRP utilizando la lectura de luminiscencia de estas células, CFBE41o-F508delCFTR-HRP, que se incubaron durante la noche con los compuestos correctores de prueba. En resumen, para este ensayo primario, las células CFBE41o-F508delCFTR-HRP se sembraron en placas de 384 pocillos (Greiner Bio-one; Cat 781080) a 4.000 células/pocillo junto con 0,5 µg/ml de doxiciclina para inducir la expresión de F508delCFTR-HRP y se incubaron adicionalmente a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 72 horas. Los compuestos de prueba se añadieron luego a las concentraciones requeridas y se incubaron adicionalmente durante 18-24 horas a 33 °C. La concentración más alta probada fue de 20 µM con una curva de respuesta de concentración de 8 puntos usando una dilución de 3 veces. Se ejecutaron tres placas replicadas para determinar una CE<sub>50</sub>. Todas las placas contenían controles negativos (dimetilsulfóxido, DMSO) y controles positivos (3 µM de ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) así como la respuesta de concentración en placa del control positivo. Tras la incubación, las placas se lavaron 5 veces con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS), seguido de la adición del sustrato HRP, luminol (50 µl), y midiendo la actividad de HRP usando la lectura de luminiscencia en el lector de placas EnVision® Multilabel (Perkin Elmer; número de producto 2104-0010). Los recuentos brutos del experimento se analizan utilizando Accelrys® Assay Explorer v3.3.

Se usó una Z' mayor de 0,5 como criterio de control de calidad para las placas.

La Z' se define como:

$$1 - [3*DT_{\text{Control positivo}} + 3*DT_{\text{Control negativo}} / \text{Absoluto (Media}_{\text{Control positivo}} - \text{Media}_{\text{Control negativo}})]$$

en donde "DT" es la desviación típica.

El % de actividad medida en cada una de las 8 concentraciones de prueba del compuesto de prueba se normalizó al control positivo en placa usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad} = [( \text{respuesta del compuesto de prueba} - \text{respuesta de DMSO} ) / ( \text{respuesta de control positivo} - \text{respuesta de DMSO} )] * 100$$

El máximo % de actividad alcanzado para el compuesto de prueba en cualquier concentración probada se presenta en la Tabla 1 junto con la CE<sub>50</sub> calculada utilizando la siguiente curva sigmoideal general con ecuación de pendiente de Hill variable (descrita como Modelo 42 en el programa informático Accelrys® Assay Explorer v3.3):

$$y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$$

Curva sigmoidea general con concentración, respuesta, máximo, mínimo, CE<sub>50</sub> y pendiente de Hill.

Este modelo describe una curva sigmoideal con una línea de base ajustable, a. La ecuación se puede usar para ajustar curvas donde la respuesta aumenta o disminuye con respecto a la variable independiente, "x".

"x" es una concentración de fármaco en prueba.

"y" es la respuesta.

"a" es la respuesta máxima y "d" es la respuesta mínima

"c" es el punto de inflexión (CE<sub>50</sub>) para la curva. Es decir, "y" está a medio camino entre las asíntotas inferior y superior cuando x = c. "b" es el factor de pendiente o coeficiente de Hill. El signo de b es positivo cuando la respuesta aumenta con el aumento de la dosis y es negativo cuando la respuesta disminuye con el aumento de la dosis (inhibición).

Tabla 1. Datos de CSE-HRP

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
1	2,05	100
2	0,30	159
3	> 20	3
4	> 20	12
5	3,21	137
6	0,29	157
7	3,77	124
8	1,47	126
9	1,03	135
10	0,41	121
11	0,51	166
12	>20	14
13	8,81	72

# ES 2 774 066 T3

14	0,38	187
15	0,15	143
16	0,06	150
17	8,77	31
18	5,75	91
19	0,08	130
20	0,03	150
21	1,26	162
22	0,64	156
23	0,18	127
24	1,18	70
25	1,16	82
26	0,98	85
27	0,81	82



ES 2 774 066 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
28	1,42	112
29	1,07	155
30	0,98	122
31	> 20	7
32	0,88	144
33	1,18	131
34	0,48	109
35	0,94	76
36	1,24	79
37	0,73	83
38	456	22
39	1,26	106
40	0,21	132
41	> 20	3
42	1,06	61
43	2,51	93
44	0,93	114
45	0,92	111
46	0,43	142
47	0,12	120
48	2,77	27
49	0,21	116
50	1,67	75
51	0,93	153
52	0,96	77
53	> 20	1
54	6,45	151
55	6,62	159
56	0,88	107
57	1,77	99
58	0,42	104
59	2,75	50
60	0,63	152
61	> 20	8
62	> 20	12
63	8,64	41
64	7,29	46
65	> 20	1
66	4,11	160
67	8,39	70
68	4,47	44
69	1,39	183
70	1,30	116
71	1,23	128
72	9,20	28
73	2,65	117
74	0,70	105
75	1,73	94
76	0,72	111
77	6,63	116
78	0,57	95
79	1,18	151
80	4,75	147
81	1,40	200
82	3,16	116

ES 2 774 066 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
83	0,24	172
84	7,51	46
85	6,69	90
86	2,84	112
87	1,86	100
88	0,73	113
89	0,01	112
90	0,62	127
91	0,21	116
92	1,72	98
93	1,53	89
94	> 20	8
95	0,59	167
96	1,31	139
97	0,48	148
98	1,14	143
99	0,23	71
100	0,45	85
101	0,87	116
102	8,29	61
103	1,72	170
104	> 20	16
105	> 20	5
106	14,14	18
107	3,04	136
108	1,99	89
109	0. 58	89
110	3,02	120
111	0,54	91
112	0,99	131
113	1,11	83
114	0,75	98
115	1,00	147
116	1,10	136
117	1,39	147
118	1,22	123
119	1,18	136
120	1,44	253
121	11,07	23
122	1,94	173
123	1,53	189
124	0,74	124
125	1,39	136
126	0,62	140
127	0,46	140
128	4,96	172
129	2,26	129
130	0,39	105
131	1,31	173
132	0,33	138
133	0,30	132
134	0,48	1 09
135	2,56	58
136	0,91	99
137	2,06	72

ES 2 774 066 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
138	7,65	23
139	0,02	158
140	1,30	49
141	0,96	39
142	2,50	180
143	0,49	129
89E	0,018	116
144	1,330	157
145	0,003	118
146	0,335	153
147	2,240	79
148	0,041	145
149	2,200	44
150	0,026	145
151	0,012	132
152	0,806	102
153	0,304	135
154	0,915	103
155	0,092	137
156	0,090	142
157	0,168	117
158	3,670	111
159	1,020	82
160	0,044	136
161	5,090	101
162	0,712	120
163	0,810	75
164	0,106	122
165	2,640	85
166	0,030	129
167	0,053	135
168	0,161	127
169	1,26	107
170	1,26	65
171	0,66	92
172	0,95	210
173	0,09	132
174	0,12	118
175	0,22	139
176	0,27	118
177	0,09	127
178	0,29	158
179	0,28	108
180	0,02	124
181	0,03	129
182	1,68	195
183	2,22	60
184	>20	12
185	3,35	31
186	0,67	189
187	2,54	129
188	>20	20
189	2,03	186
190	0,09	115
191	0,07	123

ES 2 774 066 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
192	0,09	126
193	0,18	118
194	0,06	143
195	0,34	101
196	0,40	105
197	0,04	130
198	1,07	106
199	0,21	149
200	0,07	132
201	1,61	71
202	>20	8
203	0,66	125
204	0,31	134
205	>20	18
206	1,95	84
207	0,35	69
208	0,01	103
209	0,03	122
210	0,03	147
211	0,03	124
212	0,03	119
213	0,08	117
214	0,06	114
215	0,03	113
216	0,03	130
217	0,12	104
218	0,01	116
219	0,03	105
220	0,01	112
221	0,08	125
222	0,02	116
223	0,07	157
224	0,31	199
225	4,02	54
226	>20	18
227	0,07	113
228	0,09	108
229	0,11	118
230	0,06	115
231	0,25	103
232	0,26	117
233	0,05	112
234	0,04	112
235	0,05	114
236	0,07	131
237	0,05	121
238	0,08	113
239	0,04	111
240	0,06	132
241	0,04	110
242	0,04	116
243	0,07	112
244	0,03	114
245	0,05	107
246	0,08	125

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
247	1,18	181
248	0,09	116
249	0,10	110
250	0,02	135
251	0,03	128
252	0,09	110
253	0,06	150
254	0,08	136
255	0,09	158
256	0,06	168
257	0,07	170
258	0,11	174
259	0,08	163
260	0,13	174
261	0,06	157
262	0,09	184
263	0,07	167
264	0,06	186
265	0,08	173
266	0,11	160
267	0,09	166
268	0,12	186
269	0,05	192
270	0,18	229
271	0,06	172
272	0,26	108
273	0,12	92
274	0,85	99
275	>20	7
276	0,70	117
277	0,66	110
278	1,54	86
279	0,56	119
280	>20	10
281	0,47	154
282	1,86	135
283	1,76	95
284	3,96	40
285	1,13	54
286	0,21	120
287	0,64	199
288	0,29	138
289	0,64	140
290	0,53	189
291	0,67	117
292	7,54	99
293	1,63	115

#### Circuito de sujeción transepitelial en el ensayo de conductancia de células epiteliales bronquiales humanas:

- 5 Se usó un ensayo basado en células usando las células epiteliales bronquiales humanas primarias (hBE) como un ensayo secundario para probar nuevos correctores F508delCFTR para determinar su actividad en células hBE primarias con mutación F508del/F508del CFTR. El ensayo utilizó un equipo TECC-24 (circuito de sujeción transepitelial para 24 pocillos) que mide la funcionalidad del canal mutado midiendo la corriente de cortocircuito equivalente ( $I_{eq}$ ) generada por las células epiteliales polarizadas. El equipo funciona midiendo la diferencia de potencial transepitelial ( $V_t$ ) y la resistencia transepitelial ( $R_t$ ) en un formato de circuito abierto, y la  $I_{eq}$  se calcula utilizando la ley de Ohms ( $I_{eq} = V_t / R_t$ ). El ensayo se ejecutó en un formato de 24 pocillos y todos los 24 pocillos se
- 10

midieron en el mismo punto de tiempo dando un rendimiento más alto para este ensayo.

Las células epiteliales bronquiales humanas (hBE) primarias de pacientes F508del/F508delCFTR crecieron de  $1 \times 10^6$  hasta  $250 \times 10^6$  células (Neuberger T, Burton B, Clark H y VanGoor F; *Cystic Fibrosis*, Methods in Mole Biol 741; eds. Amaral MD y Kunzelmann K, 2011). Para este fin, las células aisladas de pacientes con FQ con la mutación homocigota se sembraron en placas de filtro Corning de 24 pocillos (n.º de cat. 3378) que se recubrieron con medio acondicionado 3T3 y se cultivaron en una interfase aire-líquido durante 35 días usando un medio de diferenciación suplementado Ultrosor® G. Se eliminó el moco de la superficie apical 72 horas antes del experimento usando ditioneitol (DTT) 3 mM en solución salina tamponada con fosfato (PBS). La superficie apical se lavó nuevamente 24 horas antes del experimento usando PBS. Las células se incubaron con la respuesta a la dosis deseada de los compuestos correctores 18-24 horas a 37 °C, con un 5 % de CO<sub>2</sub>. Los compuestos correctores solo se agregan en el lado basolateral de las células epiteliales.

El día de la medición de la actividad correctora en el TECC, las células se cambiaron a un medio de F-12 Coon sin bicarbonato y suero y se dejaron equilibrar durante 90 minutos en una incubadora sin CO<sub>2</sub>. En el momento de la medición, los lados apical y basolateral del filtro se bañaron con los medios de modificación de Coon F-12 (con ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) 20 mM, a pH 7,4 (usando tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 1 M), y las mediciones se realizaron a 36,5 °C. Tensión transepitelial (Vt) y resistencia transepitelial (Rt) se midieron usando un pinzamiento de corriente transepitelial de 24 canales (TECC-24). Respuestas actuales a la adición secuencial de benzamil (adición apical de 6 µM; para inhibir el canal epitelial ENaC), forskolina (adición apical y basolateral de 10 µM; para activar el canal CFTR), potenciador de control (N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-carboxamida; adición apical y basolateral de 1 µM; para potenciar el canal CFTR) y bumetanida (adición basolateral de 20 µM; para inhibir el co-transportador de Na:2Cl:K, se midió una medida indirecta de inhibición de la secreción de Cl dirigida por el canal CFTR).

Todas las placas contenían controles negativos (dimetilsulfóxido, DMSO) que, junto con el potenciador de control (N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-carboxamida) establece la respuesta nula y los controles positivos (3 µM de ácido 3-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico) junto con el potenciador de control establece el 100 % de respuesta para medir la corrección del canal CFTR mutado. El porcentaje máximo de actividad se documenta en relación con el valor de control positivo.

El % de actividad medida en cada una de las 6 concentraciones de prueba del compuesto de prueba se normalizó al control positivo en placa usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad} = [( \text{respuesta del compuesto de prueba} - \text{respuesta de DMSO} ) / ( \text{respuesta de control positivo} - \text{respuesta de DMSO} )] * 100$$

La siguiente recta de log(agonista) frente a respuesta usando variables de cuatro parámetros se usó para calcular la CE<sub>50</sub> (4 PL en el programa informático Prism v 5):

$$F(x) = D + (A-D) / (1+(x/C)^B)$$

Donde:

- "x" es una concentración de fármaco en prueba.
- "F(x)" es la respuesta.
- "A" es la respuesta máxima y "D" es la respuesta mínima
- "C" es el punto de inflexión (CE<sub>50</sub>) para la curva. Es decir, "F(x)" está a medio camino entre las asíntotas inferior y superior cuando  $x = C$ .
- "B" es el factor de pendiente o coeficiente de Hill. El signo de B es positivo cuando la respuesta aumenta con el aumento de la dosis y es negativo cuando la respuesta disminuye con el aumento de la dosis (inhibición).

Los valores del porcentaje máximo de actividad y CE<sub>50</sub> para los compuestos correctores probados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de hBE-TECC

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
2	0,242	99
6	0,199	103
20	0,011	98
21	0,468	94
37	0,564	70
44	0,246	83

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (mM)	% máximo de actividad (%)
46	0,22	105
47	0,032	100
130	0,067	72
134	0,197	79
135	2,7	62
136	0,745	48
137	2,58	67
144	0,55	78
145	0,000831	91
146	0,16	89
149	0,83	24
150	0,010	94
151	0,0076	93
155	0,020	102
160	0,005	85
162	0,020	86
166	0,011	84
167	0,087	112
168	0,043	101
171	0,352	45
172	0,098	50
174	0,015	94
175	0,043	107
177	0,013	99
178	0,066	108
179	0,147	70
192	0,006	103
197	0,006	105
206	1,028	79
213	0,041	82
214	0,016	88
220	0,010	94
243	0,021	87
248	0,032	105
250	0,001	95
251	0,005	86
252	0,032	106
256	0,010	106
260	0,069	129
261	0,021	104
263	0,004	118
281	0,117	134
282	0,282	100

Los % máximos de actividad logrados para los compuestos de prueba a la concentración probada especificada se presentan en la Tabla 3

5

Tabla 3

Ejemplo	concentración de prueba (µM)	% máximo de actividad (%)
11	1	91
25	10	61
27	3	54
30	10	47
32	3	51
35	3	80

(continuación)

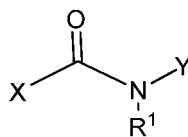
Ejemplo	concentración de prueba ( $\mu\text{M}$ )	% máximo de actividad (%)
36	10	77
39	3	47
83	10	100
89	1	84
90	1	65
95	1	50

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones sobre el alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

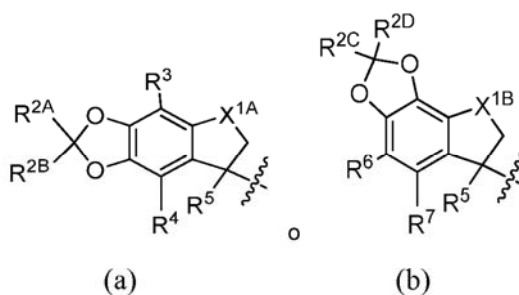


(I)

5

en donde

10 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X es la fórmula (a) o la fórmula (b)



(a)

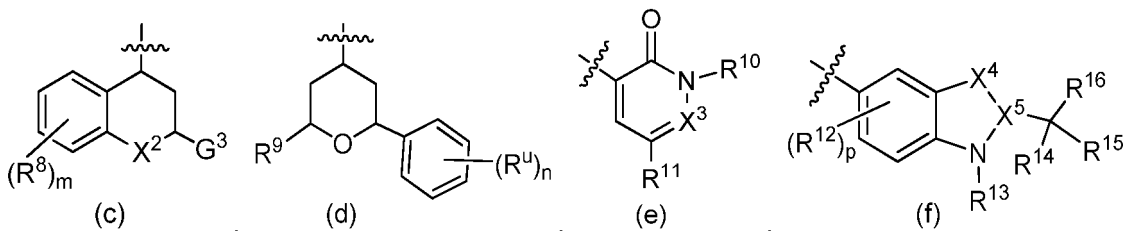
(b)

en donde

15

20 cada uno de R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> es independientemente hidrógeno o halógeno;  
cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halógeno;  
R<sup>5</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
X<sup>1B</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
Y es -G<sup>1</sup> o Y es la fórmula (c), (d), (e), (f) o (g) o

20



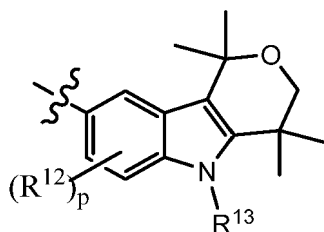
(c)

(d)

(e)

(f)

25



(g)

en donde

30

G<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente; en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)-G<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>; en donde

$R^A$ , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 $R^B$ , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está  
 opcionalmente sustituido con 1 o 2 -OH;  
 $G^A$  es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros; cada uno de los cuales está  
 5 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y  
 $G^2$  es fenilo, heterociclo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido  
 con 1, 2 o 3 grupos  $R^9$  seleccionados independientemente;  
 $X^2$  es O o N( $R^{2x}$ ) en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 10  $X^3$  es N o CH;  
 $X^4$ - $X^5$  es N=C, C( $R^{4x}$ )=C o C( $R^{4x}$ )<sub>2</sub>-C( $R^{5x}$ ), en donde  $R^{4x}$  y  $R^{5x}$ , cada vez que aparece, es cada uno  
 independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 los grupos  $R^8$  son sustituyentes opcionales en el anillo benzo y cada uno, es independientemente, halógeno,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 15 m es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 $G^3$  es -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-OR<sup>9</sup>, -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-G<sup>B</sup>, fenilo, cicloalquilo, heterociclo monocíclico de 4-6  
 miembros o heteroarilo monocíclico; en el que el fenilo, el cicloalquilo, cada uno del heterociclo monocíclico  
 de 4-6 miembros y el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup>  
 seleccionados independientemente;  
 20  $G^B$  es fenilo, cicloalquilo, heterociclo monocíclico de 4-6 miembros o heteroarilo monocíclico; cada uno de  
 los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;  
 $R^9$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el fenilo está  
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 25 n es 0, 1, 2 o 3;  
 $R^{10}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo  
 que consiste en halógeno, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o  $R^{10}$  es fenilo,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo monocíclico, en el que el fenilo, cada uno de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heteroarilo  
 monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente;  
 30  $R^{11}$  es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o  $G^4$  en donde  $G^4$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo monocíclico de 4-6  
 miembros, heteroarilo monocíclico o fenilo; cada  $G^4$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup>  
 seleccionados independientemente;  
 $R^{12}$  son sustituyentes opcionales del anillo benzo y cada uno es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 35 p es 0, 1, 2 o 3;  
 $R^{13}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre el grupo que consiste en -CN, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, -OR<sup>13a</sup>, -O-bencilo,  
 -N( $R^{13a}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{13a}$ )S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup> y -N( $R^{13a}$ )C(O)R<sup>13b</sup>, en donde  $R^{13a}$ , cada vez que aparece, es  
 independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^{13b}$ , cada vez que aparece, es  
 40 independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o  
 $R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo  
 monocíclico de 4-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en  
 oxígeno y nitrógeno; en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros  
 45 está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo  
 que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 $R^{16}$  es -OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -OR<sup>i</sup>, -O-bencilo, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -  
 S(O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>j</sup>, -C(O)OR<sup>j</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -  
 50 N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>) y -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>;  
 $R^9$  es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -  
 OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -  
 N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>,  $G^{2A}$  o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está  
 55 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -  
 C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)O(R<sup>y</sup>), -N(R<sup>x</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>  
 y  $G^{2A}$ ;  
 $R^x$ , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $G^{2A}$ , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o  
 (alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  $G^{2A}$ ;  
 60  $R^y$ , cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $G^{2A}$ , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 $G^{2A}$ ;  $G^{2A}$ , cada vez que aparece, es independientemente fenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; cada uno de los cuales  
 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>;  
 $R^s$ , cada vez que aparece, es independientemente alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OR<sup>h</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>,  
 65 -C(O)O(bencilo), -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>), -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -  
 N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>),  $G^{3A}$ , -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -O-bencilo, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>3A</sup>; G<sup>3A</sup>, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros; cada G<sup>3A</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup>;

5 R<sup>g</sup> es hidrógeno o bencilo o R<sup>g</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 -OR<sup>i</sup>;

R<sup>h</sup> es bencilo o R<sup>h</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 -OR<sup>i</sup>;

R<sup>m</sup> es G<sup>3B</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> y G<sup>3B</sup>;

10 R<sup>n</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo o -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) OR<sup>i</sup> o R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros, en donde el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup> seleccionados independientemente;

15 G<sup>3B</sup>, cada vez que aparece, es independientemente un fenilo, un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o un cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>c</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>c</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup> y R<sup>z</sup>, cada vez que aparece, es cada uno independientemente alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, oxo, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>i</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>i</sup>)C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

20 R<sup>j</sup>, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>k</sup>, cada vez que aparece, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

30 R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son halógeno, preferentemente en donde R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son halógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

35 (i) Y es -G<sup>1</sup> y

G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>p</sup> seleccionados independientemente, en donde cada R<sup>p</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

40 (ii) Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1 y

G<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;

45 (iii) Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0, 1 o 2 y

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;

50 (iv) Y es la fórmula (d);

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o fenilo opcionalmente sustituido y

cada R<sup>u</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>i</sup> u -OR<sup>i</sup>;

(v) Y es la fórmula (e);

R<sup>11</sup> es halógeno o G<sup>4</sup> en donde G<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente y

55 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>v</sup> seleccionados independientemente o

(vi) Y es la fórmula (f);

60 p es 0 o 1 y

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, -OR<sup>13a</sup> y -O-bencilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

65 R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Y es -G<sup>1</sup> y

G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>P</sup> seleccionados independientemente, en donde cada R<sup>P</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, G<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>.

5

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

10 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

Y es -G<sup>1</sup>;

R<sup>5</sup> es metilo y

G<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, 1,3-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo; cada G<sup>1</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>P</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>P</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>P</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15

6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a) G<sup>2</sup> es fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, imidazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente y

20

R<sup>q</sup> es -CN, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-OR<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, G<sup>2A</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste

25

en -OR<sup>x</sup> y G<sup>2A</sup> o

(b) X es la fórmula (a);

G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>P</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>P</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>P</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

30

G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> u -OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>q</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

preferentemente en donde

35

X<sup>1A</sup> es O;

G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; en donde un grupo R<sup>q</sup> es -C(O)OR<sup>x</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>q</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

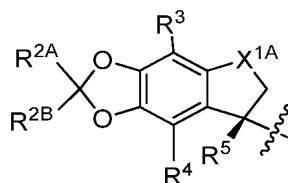
R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es H;

X es la fórmula (a-i)



(a-i)

45

en donde

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

50

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

X<sup>1A</sup> es O;

Y es -G<sup>1</sup>; en donde G<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>P</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>P</sup> es G<sup>2</sup> y el 1 o 2 grupos R<sup>P</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

55

G<sup>2</sup> es fenilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un -C(O)OR<sup>x</sup> y

R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a)  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;

$R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

Y es la fórmula (c);

$X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno;

m es 0 o 1 y

$G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos

$R^s$  seleccionados independientemente o

(b)  $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;

$R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;

$R^5$  es metilo;

Y es la fórmula (c);

$X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno;

m es 0 o 1;

$G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente y

cada  $R^s$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OR^j$ ,  $-C(O)OR^j$  o  $-SO_2R^j$ ; preferentemente en donde

$G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente en donde un grupo  $R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y los grupos  $R^s$  son independientemente alquilo  $C_1-C_3$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_3$ , más preferentemente

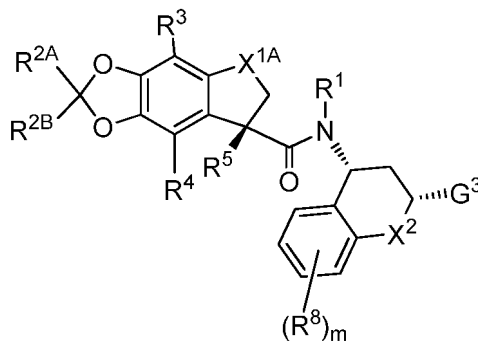
$G^3$  es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R^s$  y

$R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y

X es la fórmula (a) y

$X^{1A}$  es O o  $CH_2$ .

9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es de fórmula:



(I-a-i)

en donde

$R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;

$R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

$R^5$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

$X^{1A}$  es O;

$X^2$  es O o  $N(R^{2x})$  en donde  $R^{2x}$  es hidrógeno;

m es 0 o 1;

$R^8$  es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$ ;

$G^3$  es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R^s$  y

$R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

preferentemente en donde

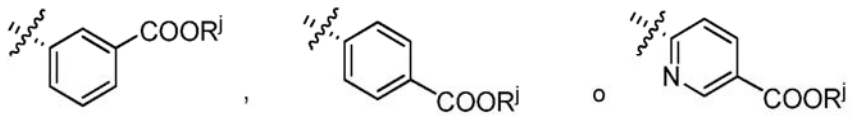
$R^5$  es metilo;

$R^8$  es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi  $C_1-C_3$  o haloalcoxi  $C_1-C_3$  y

$G^3$  es fenilo o piridinilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R^s$  y

$R^s$  es  $-C(O)OR^j$  en donde  $R^j$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

más preferentemente cuando  $X^2$  es O y  $G^3$  es



5

en donde cada  $R^i$  es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;  
 10  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (d);  
 n es 1, 2 o 3;  
 $R^9$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o fenilo opcionalmente sustituido y  
 15 cada  $R^u$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>i</sup> u -OR<sup>i</sup>.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;  
 20  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (e);  
 $R^{10}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 consiste en OH y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo o  $R^{10}$  es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$   
 seleccionados independientemente y  
 25  $R^{11}$  es halógeno o  $G^4$  en donde  $G^4$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido  
 con 1, 2 o 3 grupos  $R^w$  seleccionados independientemente.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 30 (i)  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son hidrógeno o  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (f) y  
 $R^{13}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el  
 grupo que consiste en 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, -OR<sup>13a</sup> y -O-bencilo, preferentemente en donde  
 35  $R^{13}$  es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 consiste en -OR<sup>13a</sup> y -O-bencilo y  
 $R^{16}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -OH o  
 (ii) X es la fórmula (a);  
 40  $R^{2A}$  y  $R^{2B}$  son F;  
 $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;  
 $R^5$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Y es la fórmula (f);  
 $R^{13}$  es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 -OR<sup>13a</sup> y  
 45  $R^{16}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo -OH,  
 preferentemente en donde

cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

p es 0 o 1 y

50

$R^{12}$  es halógeno o

$R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico  
 de 4-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;  
 p es 0 o 1 y  $R^{12}$  es halógeno,

55

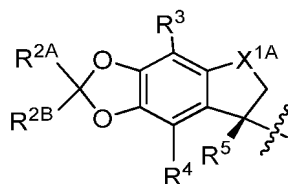
más preferentemente  
 en donde

$X^4$ - $X^5$  es -C( $R^{4x}$ )=C; en donde  $R^{4x}$  es hidrógeno y

$R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo sin sustituir, ciclobutilo sin sustituir  
 u oxetanilo sin sustituir.

60

13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es H; X es la fórmula (a-i)

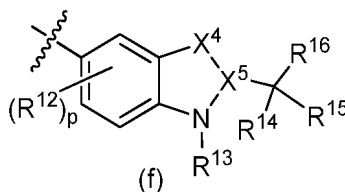


(a-i)

5

en donde

10 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
X<sup>1A</sup> es O;  
Y es la fórmula (f);

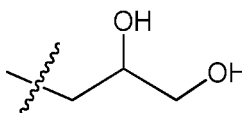


(f)

15

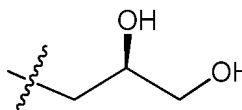
en donde

20 X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup> es N=C, C(R<sup>4x</sup>)=C o C(R<sup>4x</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>5x</sup>); en donde R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> son hidrógeno;  
p es 0 o 1;  
R<sup>12</sup> es halógeno;  
cada uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, es ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno,  
25 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 -OR<sup>13a</sup>;  
R<sup>13a</sup> es hidrógeno y  
R<sup>16</sup> es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH,  
preferentemente en donde  
30 R<sup>13</sup> es n-propilo sustituido con 2 grupos -OH,  
más preferentemente en donde  
R<sup>13</sup> es



35

más preferentemente en donde  
R<sup>13</sup> es



40

14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

45 (i) R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
Y es la fórmula (c);

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1 y

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente o

5 (ii) R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son hidrógeno o R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son F;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno;

R<sup>5</sup> es metilo;

Y es la fórmula (c);

10 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

m es 0 o 1;

G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente y cada R<sup>s</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>i</sup>, -C(O)OR<sup>i</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; preferentemente

15 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, más preferentemente

20 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y

R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

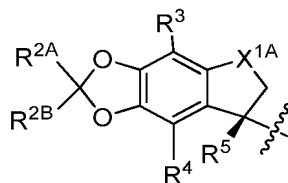
X es la fórmula (a) y X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 en donde

R<sup>1</sup> es H;

X es la fórmula (a-i)



(a-i)

30

en donde

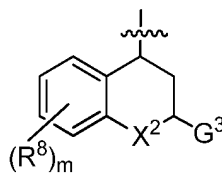
R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

35 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;

Y es la fórmula (c);



(c)

40

X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;

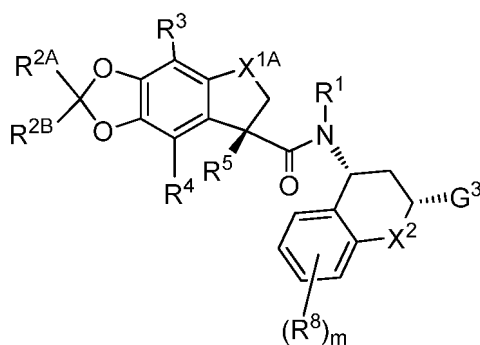
m es 0 o 1;

R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

45 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup>, en donde un grupo R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>i</sup> en donde R<sup>i</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los grupos R<sup>s</sup> opcionales son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

50 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es de fórmula:

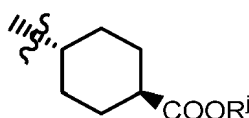




(I-a-i)

en donde

- 5 R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> son F;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 X<sup>1A</sup> es O o CH<sub>2</sub>;  
 X<sup>2</sup> es O o N(R<sup>2x</sup>) en donde R<sup>2x</sup> es hidrógeno;  
 10 m es 0 o 1;  
 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y  
 R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>l</sup> en donde R<sup>l</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 15 preferentemente en donde  
 X<sup>1A</sup> es O;  
 R<sup>5</sup> es metilo;  
 R<sup>8</sup> es un sustituyente opcional en el anillo benzo y es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 G<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y  
 20 R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>l</sup> en donde R<sup>l</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferentemente en donde  
 X<sup>2</sup> es O;  
 G<sup>3</sup> es ciclohexilo que está sustituido con un grupo R<sup>s</sup> y  
 R<sup>s</sup> es -C(O)OR<sup>l</sup> en donde R<sup>l</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  
 25 más preferentemente en donde  
 G<sup>3</sup> es



en donde R<sup>l</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 30 17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metil-piridin-2-il}benzoato de *tert*-butilo;  
 ácido 3-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3-metilpiridin-2-il}benzoico;  
 3-(6-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *tert*-butilo;  
 40 ácido 3-(6-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il}benzoico;  
 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il}benzoato de *tert*-butilo;  
 45 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il}benzoico;  
 (3R)-1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 ácido (3R)-1-{6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxílico;

- ácido (3R)-1-(6-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico;  
 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 5 ácido 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 3-[(2R,4R)-4-[[{(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 10 ácido 3-[(2R,4R)-4-[[{(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 3-[(2R,4R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 4-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 15 ácido 4-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 4-[(2R,4R)-4-[[{(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 20 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[{(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 4-[(2R,4R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 25 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 30 ácido 3-[(2R,4R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 35 *N*-(2-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
*N*-2-[(2R)-2,3-dihidropropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 40 (7R)-*N*-(2-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-*N*-2-[(2R)-2,3-dihidropropil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 45 3-[3-ciclopropil-5-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoato de metilo;  
 ácido 3-[3-ciclopropil-5-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoico;
- 50 ácido 4-[3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclopropil-5-[[{(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoico;
- 55 4-[(2R,4S,6S)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo y 4-[(2S,4R,6R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoato de metilo;  
 ácido 4-[(2R,4S,6S)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2S,4R,6R)-4-[[{(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;
- 60 ácido 3-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-5-carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 ácido 2'-metil-5'-[(6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-6-carbonil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- 65 ácido 2'-metil-5'-[[{(6R)-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;  
 ácido 2'-metil-5'-[[{(6S)-6-metil-7,8-dihidro-2H,6H-indeno[4,5-d][1,3]dioxol-6-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- ácido 4-[(2R,4R)-4-[(2,2-difluoro-6-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-e][1,3]benzodioxol-6-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;  
 3-[3-ciclopropil-5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil)amino]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]benzoato de metilo;
- (7S)-*N*-(2-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-

- dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[[[(6*S*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 5 ácido 4-[(2*R*,4*S*,6*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico y ácido 4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-metiloxan-2-il]benzoico;
- 10 ácido 4-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;
- 10 ácido 4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-6-feniloxan-2-il]benzoico;
- 15 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[[[(6*R*)-6-metil-7,8-dihidro-2*H*,6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-6-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 15 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il]benzoico;
- 15 ácido 4-[(2*S*,4*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il]benzoico;
- 20 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 20 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 20 ácido 3-[6-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3-metilpiridin-2-il]benzoico;
- 25 3-[(2*R*,4*R*)-4-[(2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoato de metilo;
- 25 ácido 4-[5-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzoico;
- 30 *N*-[(1,1'-bifenil]-3-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 2,2-difluoro-7-metil-*N*-(6-fenilpiridin-2-il)-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 30 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 35 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*R*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 35 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- 40 ácido 5'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- 40 ácido 1-[4-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]fenil]azetidín-3-carboxílico;
- 40 ácido 1-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico;
- 45 *N*-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 45 4-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-il]benzoato de metilo;
- 50 6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]piridin-2-carboxamida;
- 50 3'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo;
- 50 2,2-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 50 ácido 4-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-il]benzoico;
- 55 ácido 3'-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 55 1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo;
- 55 ácido 1-[6-[(2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]piperidin-4-carboxílico;
- 60 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 ácido 3-[6-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]piridin-2-il]benzoico;
- 65 *N*-[6-(3-carbamoiifenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 65 *N*-[6-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;

- 2,2-difluoro-7-metil-*N*-{5-metil-6-[3-(metilcarbamoil)fenil]piridin-2-il}-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-(6-cloro-5-metilpiridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-[6-(3-cianofenil)-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 5 4-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)benzoato de metilo;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 4-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)benzoico;
- 10 5-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)tiofen-3-carboxilato de etilo;  
 ácido 4-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il)benzoico;
- 15 ácido 3-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-5-metilpiridin-2-il)benzoico;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 5-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)tiofen-3-carboxílico;
- 20 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-[(3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 6-[[2*R*,4*R*)-4-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;  
 ácido (3*S*)-1-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico;
- 25 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 (7*R*)-*N*-(6-[[2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]amino)piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-(6-[[2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]amino)piridin-2-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 ácido 1-(5-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-cloro-6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)benzoico;  
 ácido 1-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-3-metilazetidín-3-carboxílico;
- 40 ácido 4-[5-bromo-3-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]benzoico;  
 (7*R*)-*N*-[5-bromo-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 45 ácido 4-[3-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2*H*)-il]benzoico;  
 (7*R*)-*N*-[1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-2-oxo-5-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-[6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 50 1-(5-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)pirazin-2-il)prolina;  
 ácido 3-(6-[[7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-4-metilpiridin-2-il)benzoico;  
 (7*R*)-*N*-(2-[(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxi-etil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 (7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-*N*-[3-oxo-6-fenil-2-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-trihidroxi-butil]-2,3-dihidropiridazin-4-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-(2-[(2*R*)-2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxi-etil]-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 2,2-difluoro-7-metil-*N*-[6-[5-(2-metilpropil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]piridin-2-il]-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[6-[3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 65 (7*R*)-*N*-[6-[3-(clorometil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;

- (7R)-2,2-difluoro-N-{6-[(3R)-3-(metanosulfonil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (3R,4S)-1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo;
- 5 (7R)-N-[6-(3-bencilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-{6-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 10 ácido 1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-metilpirrolidin-3-carboxílico;
- ácido 2-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[C]pirrol-3a(1H)-carboxílico;
- 15 (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[6-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 4-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-3-metilbenzoico;
- (7R)-N-[5-(3R,4R)-dihidroxi-2-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida y (7R)-N-[5-(3S,4S)-dihidroxi-2-il]pirazin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 20 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-2-metilbenzoico;
- ácido 4-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-3-fluorobenzoico;
- 25 (7R)-N-[6-[3-(ciclopropilsulfamoil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-2-fluorobenzoico;
- 30 (7R)-N-[6-[3-(1,2-dihidroxietil)fenil]-5-metilpiridin-2-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 5-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il)tiofen-3-carboxílico;
- 35 ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(6-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino)piridin-2-il)-4-metilbenzoico;
- (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 40 (7R)-N-(2-terc-butil-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[1-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxi-2-il]-2-terc-butil-6-fluoro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[2-terc-butil-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 45 (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 50 (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7S)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 ácido 4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
- (7R)-N-[(2R)-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2S)-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-il]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 (7R)-2,2-difluoro-N-(6-[4-(metanosulfonil)carbamoil]fenil]-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 65 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo;

- ácido 5-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxílico;
- ácido 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;
- 5 ácido 5-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-2-carboxílico;
- trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il] ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- 10 *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il] ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- 15 ácido 6-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;
- trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- 20 *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- 25 *trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- cis*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- cis*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- 30 *trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;
- ácido *trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- 35 ácido *cis*-4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido *cis*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- 40 1-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo;
- 1-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilato de etilo;
- 45 ácido 1-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- 50 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(5R)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;
- (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-[4-(hidroximetil)oxan-4-il]-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 (7R)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[6-fluoro-2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-indol-5-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-[5-(1,2-dihidroxietil)pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 65 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(6-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;

- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 5 (7R)-N-{1-[(2S)-3-ciano-2-hidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-acetilpiridin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 10 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2R,4R)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- {4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acetato de *terc*-butilo;
- 15 ácido {4-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acético;
- (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- {4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acetato de *terc*-butilo;
- 20 ácido {4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-il}acético;
- (7R)-N-[(2S,4S)-2-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 25 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piperidin-4-il}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-etenilpirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-5-[(1R)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 (7R)-N-[(2R,4R)-2-5-[(1S)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(5-cloropirazin-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 35 *trans*-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(4R)-2-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 40 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- {*trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo;
- 45 {*trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2S,4R)-7-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- ácido 1-[(2S,4S)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico;
- 50 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-(1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-(2-{1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il}-6-fluoro-1H-indol-5-il)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 (7R)-N-2-{1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il}-6-fluoro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7S)-N-5-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-6-fluoro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-5-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-fluoro-1,1A4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol-8-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 (7R)-N-5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-7-fluoro-1,1,4,4-tetrametil-1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol-8-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxiifenil)piridin-3-carboxamida;
- 65 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-propilpiridin-3-carboxamida;

*N*-bencil-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-2-feniletil)-*N*-metilpiridin-3-carboxamida;  
 5 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-carboxamida;  
 10 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-benzopiran-2-il]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)piridin-3-carboxamida;  
 15 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(1,1-dioxo-1λ6-tian-4-il)piridin-3-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[5-(1-oxazepan-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 20 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridin-3-carboxamida;  
 25 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]piridin-3-carboxamida;  
 (7*R*)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)fenil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 4-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo;  
 30 4-[(2*S*,4*S*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo;  
 (7*R*)-*N*-[(2*S*,4*S*)-2-(1-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)piperidin-4-il]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 35 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
*N*-(4-amino-4-oxobutil)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
*N*-(4-amino-4-oxobutan-2-il)-6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxamida;  
 40 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-metanosulfonil)etil]piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;  
 45 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-[5-(4-sulfamoilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-*N*-metilpiridin-3-carboxamida;  
 50 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-etil-*N*-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N,N*-bis(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida;  
 55 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[3-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)azetidín-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 60 (7*R*)-2,2-difluoro-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-[5-[3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(2-hidroxi-propil)piridin-3-carboxamida;  
 65 6-[(2*R*,4*R*)-4-[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]-*N*-(1-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-carboxamida;



- 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridin-3-carboxamida;
- 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(2-hidroxietyl)piridin-3-carboxamida;
- 5 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-[(trans-3-hidroxiciclobutil)metil]piridin-3-carboxamida;
- 6-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-N-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)piridin-3-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)piperidin-4-il]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 10 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[5-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 15 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[5-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]pirazin-2-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-[6-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]piridazin-3-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(4R)-2-[6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propoxi]piridazin-3-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 20 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[etil(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[bis(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 25 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 30 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxiopropil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(1-hidroxiopropan-2-il)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 35 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2,3-dihidroxiopropil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxiifenil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 40 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxietyl)(propil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[bencil(2-hidroxietyl)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 45 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carbonil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 50 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-[(2-hidroxi-1-feniletil)carbamoil]ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 55 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-2,2-difluoro-7-metil-N-[(2R,4R)-2-(trans-4-(morfolin-4-carbonil)ciclohexil]-7-(trifluorometoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2S,4R)-2-[6-(benciloxi)piridazin-3-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 60 (7R)-N-[(2R,4R)-2-[6-(benciloxi)piridazin-3-il]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- (7R)-N-[(2R,4R)-2-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]metil]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;
- 65 (7R)-N-[(2S,4S)-2-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]metil]-7-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;

- (7R)-N-[(2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-2-(hidroximetil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 5 (7R)-N-[(2S,4S)-2-[(benciloxi)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{1-[bis(2-hidroxi)etil]carbamoil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2S,4S)-2-{1-[bis(2-hidroxi)etil]carbamoil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 10 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{trans-4-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclohexil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-N-[(2R,4R)-2-{1-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil]ciclopropil}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 15 (7R)-N-[(2R,4R)-2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2S,4S)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 (7R)-2,2-difluoro-N-[(2R,4R)-7-metoxi-2-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 20 (7R)-N-[(2R)-3-(benciloxi)-2-hidroxi)metil]ciclopropil]-6-fluoro-1H-indol-5-il]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carboxamida;  
 1-(aminometil)-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 25 ácido 4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-1-(hidroximetil)ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido 1-(aminometil)-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 30 ácido trans-4-[(2R,4R)-6-bromo-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido trans-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-4-yodo-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 35 ácido 4-[(2R,4R)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico y  
 ácido 4-[(2S,4S)-4-[(7S)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- trans-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 45 ácido trans-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 ácido 6-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;  
 ácido trans-4-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 50 trans-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilato de etilo;  
 ácido trans-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 55 ácido 1-[(2R,4R)-4-[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxílico;  
 ácido trans-4-[(2R,4R)-4-[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;  
 60 ácido trans-4-[(2R,4R)-4-[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 que comprende además (i) un potenciador y uno o más correctores o (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales, preferentemente en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR.
- 5 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en medicina.
22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de la fibrosis quística.