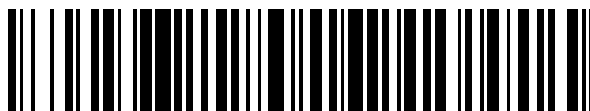


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 173**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2017 PCT/EP2017/058049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17174620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2017 E 17715714 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3440075**

54 Título: **Benzo[b]furanos como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

07.04.2016 GB 201605921
01.03.2017 GB 201703272

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

06.10.2020

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ATKINSON, STEPHEN, JOHN;
DEMONT, EMMANUEL, HUBERT;
HARRISON, LEE, ANDREW;
PRESTON, ALEXANDER, G.;
SEAL, JONATHAN, THOMAS;
WALL, IAN, DAVID;
WATSON, ROBERT, J. y
WOOLVEN, JAMES, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 785 173 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

Benzo[b]furanos como inhibidores de bromodominio

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a determinados compuestos que son inhibidores de bromodominios, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos o de las composiciones en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, por ejemplo, afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas, infecciones víricas y cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Los genes de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las largas hebras de ADN bicatenario se encuentran enrolladas alrededor de un octámero de proteínas histonas (que normalmente comprende dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. Posteriormente, esta unidad básica se comprime mediante la agregación y plegamiento de nucleosomas hasta formar una estructura de cromatina altamente condensada. Son posibles una serie de diferentes estados de condensación, y el grado de compactación de esta estructura varía durante el ciclo celular, alcanzando el máximo de compactación durante el proceso de la división celular. La estructura de la cromatina desempeña un papel crucial en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse de manera eficaz a partir de la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales en las proteínas histonas, de manera destacable, las histonas H3 y H4, y más comúnmente con las colas de histonas que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se escriben y borran por medio de enzimas específicas, que colocan marcadores en restos específicos en la cola de la histona, formando de este modo un código epigenético, que después interpreta la célula para permitir la regulación génica específica de la estructura de la cromatina y de este modo la transcripción.

25 La acetilación de histonas se asocia normalmente con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación reduce la interacción del ADN y el octámero de histona alterando su electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas reconocen y se unen a restos de lisina acetilados en las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios distintos pequeños (~110 aminoácidos) en las proteínas que normalmente se unen a restos de lisina acetilados pero no exclusivamente en el contexto de las histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios, y tienen una gran variedad de funciones en la célula.

30 La familia BET de proteínas que contienen bromodominio comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados que se encuentran muy próximos, aumentando la especificidad de la interacción. La numeración del extremo N-terminal de cada proteína BET y los bromodominios en tándem se marca normalmente como dominio de unión 1 (BD1) y dominio de unión 2 (BD2) (Chung y col., *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838).

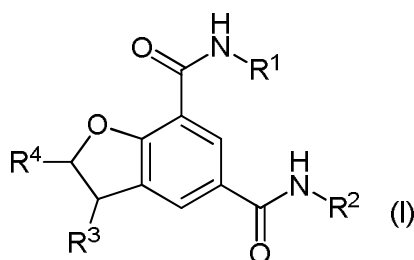
35 Chan y col. comunican que la inhibición del bromodominio de BET suprime las respuestas transcripcionales a la señalización de citocina-Jak-STAT de una manera específica de gen en monocitos humanos, lo que sugiere que la inhibición de BET reduce parcialmente la inflamación mediante la supresión de la actividad de citocinas. (Chan y col., *Eur. J. Immunol.*, 2015, 45: 287-297).

40 Klein y col. comunican que el inhibidor de proteínas de bromodominio I-BET151 suprime la expresión de genes inflamatorios y de enzimas degradantes de la matriz en fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide, lo que sugiere un potencial terapéutico para usar como diana proteínas lectoras epigenéticas en la artritis reumatoide. (Klein y col., *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 0:1-8).

45 Park-Min y col. comunican que I-BET151, que se dirige a las proteínas bromo y extra-terminal (BET) que "leen" los estados de la cromatina mediante su unión a histonas acetiladas, suprimen con fuerza la osteoclastogénesis. (Park-Min y col. *Nature Communications*, 2014, 5, 5418).

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



o una sal del mismo
en la que:

- 5 R¹ es -alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁹ grupos que pueden ser iguales o diferentes;
R² es -alquil C₀₋₄-heterocicliilo o -(CH₂)_pO-heterocicliilo en el que cada heterocicliilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes; o
10 R² es H, -CH₃, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco flúor, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹², -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mSO₂NR¹¹R¹², -(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R¹³, -(CH₂)_mNHCO₂alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_mNHC(O)alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes;
R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;
15 R⁴ es -alquilo C₁₋₃, -CH₂OR⁶ o -CH₂F;
cada R⁵ es independientemente halo, -alquil C₀₋₆-R⁸, -O-alquil C₂₋₆-R⁸, -CN o -SO₂alquilo C₁₋₃;
R⁶ es -H o alquilo C₁₋₃;
cada R⁷ es independientemente -halo, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₀₋₃-OR¹⁰, -alquil C₀₋₃-NR¹⁵R¹⁶, -alquil C₀₋₃-CONR¹⁵R¹⁶, CN o -SO₂R¹⁷;
20 R⁸ es -H, -OR^{10a}, -NR¹⁸R¹⁹ o heteroarilo;
cada R⁹ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OR¹³, -alquil C₀₋₃-OR¹³, -alquil C₀₋₃-NR¹¹R¹², -NHCH₂CH₂OR¹³, -NHCO₂R¹³, oxo, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³ o -C(O)NR¹¹R¹²;
R^{10a} es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹¹R¹² o -alquil C₂₋₃-OH;
25 R¹⁰ es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ o -alquil C₂₋₃-OH;
R¹¹ y R¹² cada uno de se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹¹ y R¹² pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heteroarilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
R¹³ es -H o alquilo C₁₋₄;
cada R¹⁴ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo o -OR¹³;
30 R¹⁵ y R¹⁶ cada uno de se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicliilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
R¹⁷ es -alquilo C₁₋₃ o -NR¹⁵R¹⁶;
R¹⁸ y R¹⁹ cada uno de se selecciona independientemente entre -H, -C(O)OC(CH₃)₃, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicliilo, -alquil C₂₋₃-NR¹³COalquilo C₁₋₃, alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ y -alquil C₂₋₃-O-alquilo C₁₋₃ en el que el -alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres flúor; o R¹⁸ y R¹⁹ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicliilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
35 m es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
p es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
40 n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención son inhibidores de bromodominio, en particular BD2 selectivos y pueden ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas, por ejemplo, artritis reumatoide y cáncer. Por consiguiente, la invención se dirige además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento, los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se citan como "compuestos de la invención".

"BD2" se refiere al dominio de unión 2 de cualquiera de BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT de la familia BET de proteínas.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada que tiene el número especificado de átomos de carbono.

- Por ejemplo, la expresión "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "alquilo C₀₋₃" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 0 (es decir, está ausente) a 3 átomos de carbono, por ejemplo, de 0 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo ramificado representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Un grupo alquilo puede formar parte de una cadena, por ejemplo, -alquil C₀₋₄-heterociclilo se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 0 (es decir, está ausente) a 4 átomos de carbono unidos a un heterociclilo. "Alquilo" incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, iso-propilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.
- "Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado, mono o bicíclico, o a un anillo hidrocarburo bicíclico, espiro-enlazado, saturado, que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo y espiro[3,3]heptanilo.
- "Exceso enantiomérico" (ee) es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. En una modificación racémica, como ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales, el exceso enantiomérico es cero (ee del 0 %). Sin embargo, si un enantiómero estuviera enriquecido de forma que constituyese el 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico sería un ee del 90 % (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).
- "Enantioméricamente enriquecido" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico (ee) es mayor que cero. Por ejemplo, "enantioméricamente enriquecido" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor del 50 % de ee, mayor del 75 % de ee, y mayor del 90 % de ee.
- "Enantioméricamente puro", como se usa en el presente documento, se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es del 99 % o superior.
- "Semivida" (o "semividas") se refiere al tiempo necesario para que la mitad de la cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.
- "Halo" se refiere a un radical halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo.
- "Heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 5 o 6 átomos miembros, incluyendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, donde al menos una porción del grupo es aromática. El punto de unión con el resto de la molécula puede ser cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen, pero sin limitación, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.
- "Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.
- "Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, heterocíclico, no aromático, que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos miembros en el anillo, incluyendo un heteroátomo y conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiranilo, 1,5,9-triazaciclododecilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo. "Heterociclilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, heterocíclico, no aromático, que contiene 4, 5, 6 o 7 átomos miembros en el anillo, incluyendo un heteroátomo y conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- "Átomos miembros" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando está presente más de un átomo miembro en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que conforman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o anillo.
- "Sustituido", con respecto a un grupo, indica que un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo está reemplazado. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta espontáneamente una transformación tal como redistribución, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un solo átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.
- "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas

que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

5 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de tal forma que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra a un paciente e interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada excipiente debe ser
10 farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de una pureza lo suficientemente alta.

"rac" se refiere a la mezcla racémica de los compuestos de fórmula (I).

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones que le siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprende", y variaciones tales como "comprenden" y "que comprende", implica la inclusión de un número entero indicado, o intervalo o grupo de números enteros, pero no la inclusión de ningún otro entero, o
15 intervalo o grupo de enteros o intervalos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o en forma de una mezcla de las mismas. Para compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas disolventes se incorporan a la estructura reticular cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir disolventes no acuosos tales como etanol, alcohol *iso*-propílico, N,N-dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden incluir agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la estructura reticular cristalina se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

25 También se apreciará que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas distintas formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". La invención incluye dichos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de
30 disolución. Normalmente, los polimorfos muestran distintos puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. Se apreciará que pueden producirse distintos polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o disolvente pueden producir polimorfos. Además, en ciertas condiciones, un polimorfo puede convertirse de forma espontánea en otro polimorfo. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando diversas técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros de infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría de exploración diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN).

40 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contienen uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diaestereoisómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de las mismas. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, la estructura pretende incluir cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como modificaciones racémicas incluyendo mezclas racémicas y racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) como isómeros individuales aislados para que estén sustancialmente
50 libres del otro isómero (es decir, puros) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado para que esté sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de tal forma que esté presente menos del 10 %, particularmente menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1 % del otro isómero.

Los compuestos racémicos con un solo estereocentro se representan sin estereoquímica (enlace sencillo) o con la notación (+/-) o *rac*. Los compuestos racémicos con dos o más estereocentros en los que la estereoquímica relativa es conocida se representan como *cis* o *trans* tal como se dibujan en la estructura. Los enantiómeros individuales resueltos con estereoquímica absoluta desconocida, pero estereoquímica relativa conocida se denominan con (*R*^{*} o *S*^{*}) con la estereoquímica relativa apropiada representada.

Cuando están presentes diaestereoisómeros y solo se hace referencia a la estereoquímica relativa, se usan los

símbolos de enlace en negrita o punteados (**—/⋯**). Cuando la estereoquímica absoluta es conocida y el compuesto es un enantiómero individual, se usan los símbolos de cuña en negrita o punteada (**—/⋯**), según sea apropiado.

5 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicha resolución puede realizarse (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un medio quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral de unión o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

10 Se apreciará que, para compuestos de fórmula (I), pueden observarse tautómeros. Debe considerarse que cualquier comentario relativo a la actividad biológica de un tautómero incluye ambos tautómeros.

15 Debe apreciarse que las referencias en el presente documento a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos incluyen los compuestos de fórmula (I) en forma de las bases libres, o en forma de sus sales, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos. En una realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son, de forma deseable, farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseada, según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

25 Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo por cristalización y filtración, o por evaporación seguida de trituración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

30 Pueden usarse otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

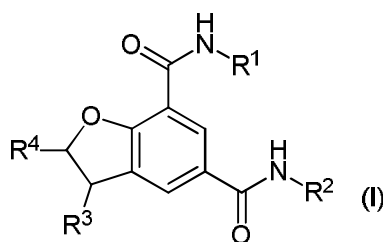
35 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

A la vista de lo anterior, se apreciará que dentro del alcance de la invención se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

40 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son idénticos a los indicados en la Fórmula (I) anterior, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I.

Declaración de la invención

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (I):

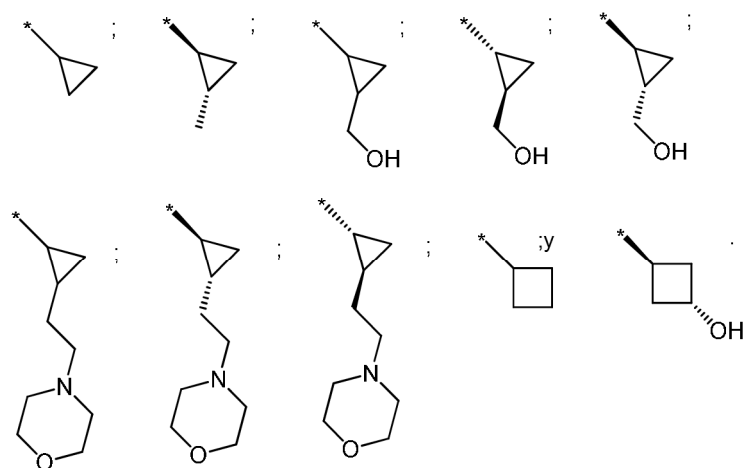


o una sal de los mismos
en la que:

- 5 R¹ es -alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes;
R² es -alquil C₀₋₄-heterociclilo o -(CH₂)_pO-heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes; o
10 R² es H, -CH₃, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco flúor, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹², -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mSO₂NR¹¹R¹², -(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R¹³, -(CH₂)_mNHCO₂alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_mNHC(O)alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes;
R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;
15 R⁴ es -alquilo C₁₋₃, -CH₂OR⁶ o -CH₂F;
cada R⁵ es independientemente halo, -alquil C₀₋₆-R⁸, -O-alquil C₂₋₆-R⁸, -CN o -SO₂alquilo C₁₋₃;
R⁶ es -H o alquilo C₁₋₃;
cada R⁷ es independientemente -halo, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₀₋₃-OR¹⁰, -alquil C₀₋₃-NR¹⁵R¹⁶, -alquil C₀₋₃-CONR¹⁵R¹⁶, CN o -SO₂R¹⁷;
R⁸ es -H, -OR^{10a}, -NR¹⁸R¹⁹ o heteroarilo;
20 cada R⁹ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OR¹³, -alquil C₀₋₃-OR¹³, -alquil C₀₋₃-NR¹¹R¹², -NHCH₂CH₂OR¹³, -NHCO₂R¹³, oxo, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³ o -C(O)NR¹¹R¹²;
R^{10a} es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹¹R¹² o -alquil C₂₋₃-OH;
R¹⁰ es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ o -alquil C₂₋₃-OH;
25 cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹¹ y R¹² pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
R¹³ es -H o alquilo C₁₋₄;
cada R¹⁴ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo o -OR¹³;
30 cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
R¹⁷ es -alquilo C₁₋₃ o -NR¹⁵R¹⁶;
cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre -H, -C(O)OC(CH₃)₃, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil C₂₋₃-NR¹³COalquilo C₁₋₃, alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ y -alquil C₂₋₃-O-alquilo C₁₋₃ en el que el -alquilo C₁₋₆ y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres flúor; o R¹⁸ y R¹⁹ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
35 m es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
40 p es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4.

En una realización, R¹ es metilo, etilo, propilo, iso-propilo o ciclopropilo. En otra realización, R¹ es metilo.

- 45 En una realización, R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, en el que el grupo cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, en el que el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R² es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes. En una realización más, R² se selecciona entre:

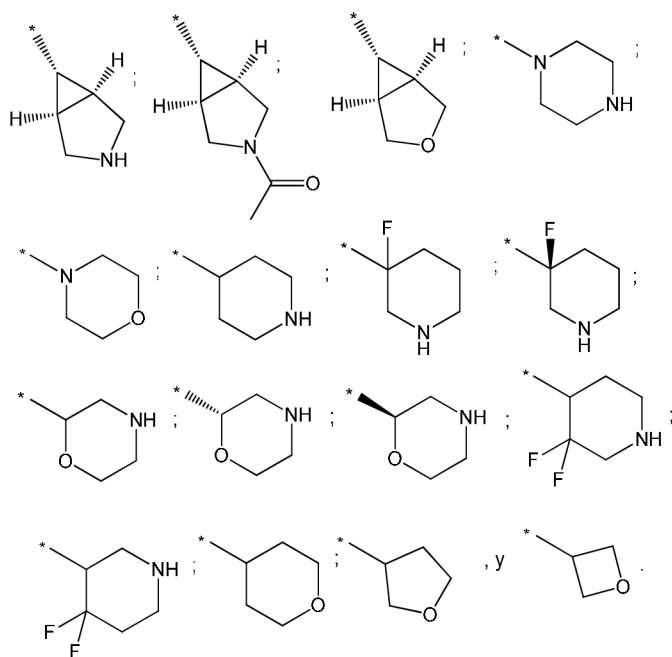


* indica el punto de unión

En una realización, R^5 es -alquil C_{0-6} - R^8 . En otra realización, R^5 es metilo, - CH_2OH , -OH o - CH_2CH_2 morfolinilo.

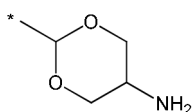
En una realización, R^8 es OH, metilo o morfolinilo.

- 5 En una realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo o $-(CH_2)_pO$ -heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo que es -heterociclilo, - CH_2CH_2 -heterociclilo o - $CH_2CH_2CH_2$ -heterociclilo. En otra realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo se selecciona entre oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo se selecciona entre oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados entre metil- $C(O)CH_3$ y flúor. En una realización más, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 , se selecciona entre:
- 15



* indica el punto de unión

En una realización más, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 , es:



* indica el punto de unión

En una realización p es 2 o 3.

5 En una realización, R² es -H, -CH₃, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco flúor, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹², -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mSO₂NR¹¹R¹², -(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R¹³, -(CH₂)_mNHCO₂C(CH₃)₃ o -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R² es -H, -CH₃, alquilo C₂₋₆, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹² o -(CH₂)_nheteroarilo. En una realización más, R² es -H, metilo, etilo, propilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CHF₂ o -CH₂CH₂piridinilo.

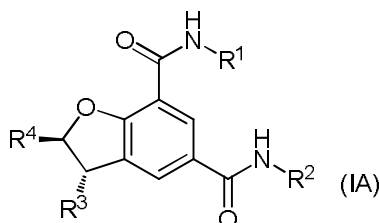
10 En otra realización, R² es -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) en la que R² es -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

En una realización, n es 0, 2 o 3. En una realización, n es 0. En otra realización, n es 2.

En una realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con -OCH₃ o -OCH₂CH₂OH. En otra realización, R³ es fenilo.

En una realización, R⁴ es metilo, -CH₂F o -CH₂OH.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA)



20 o una sal del mismo, en la que R¹, R², R³ y R⁴ se definen de acuerdo con la fórmula (I).

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 204 y sales de los mismos.

25 Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 108 y sales de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- (2R*,3R*)-N⁵-Ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2R*,3S*)-N⁵-ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- N⁵-(2-hidroxiopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- 30 N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- N⁵,N⁷, 2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2R,3S)-N⁵-(2-hidroxiopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S,3S)-N⁵-(2-hidroxiopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2R,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- 35 (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S*,3S*)-N⁵-ciclobutil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-propil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- 40 (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-N⁵-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(3-(piperazin-1-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
- (2R*,3S*)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;

- (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-etil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵,N⁷,2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
5 (2R,3S)-N⁵-((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S,3S)-N⁵-ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵,N⁷-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
10 (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
15 (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁵,N⁷-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S*,3S*)-N⁵-etil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
20 (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁵-(2-metoxietil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-(2-metoxietil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-(2-hidroxietil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
6-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo;
25 (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
30 (2R,3S)-N⁵-(2-(dimetilamino)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-(3-(dimetilamino)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R*,3S*)-N⁵-ciclopropil-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(oxetan-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
35 2-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-(3-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-morfolinopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
40 (2R,3S)-N⁵-(3-metoxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofuran-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-(2,2-difluoroetil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
2-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo;
45 (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-(morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo;
(2R,3S)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
50 (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
2-(3-((2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo;
(2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((R)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((S)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
55 3-fluoro-3-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
(2R,3S)-N⁵-(3-(3-fluoropiperidin-3-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁵-((1S*,2R*)-2-(2-hidroxietil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S*,2S*)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
60 (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2S,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
(2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
3-fluoro-3-(3-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo;
65 (2R*,3S*)-N⁵-(3-((R)-3-fluoropiperidin-3-il)propil)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-

- dicarboxamida;
 3-fluoro-3-(2-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(3-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)propil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 3-fluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;
 (2R,3S)-N⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 2-(3-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(3-((*R*)-morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 2-(2-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(2-((*R*)-morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3S)-N⁵-(2-(4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 4,4-difluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 (2R,3S)-N⁵-(2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 3,3-difluoro-4-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 6-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-*terc*-butilo;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofuran-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-hidroxietil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3S)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 6-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo;
 3-fluoro-3-(2-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3R)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3R)-N⁵,N⁷,2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3R)-N⁵-etil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3R)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3R)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3R)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2R,3R)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3R)-N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida; y
 (2R,3R)-N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida o una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto se selecciona entre
 (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;
 (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-

dicarboxamida;

3,3-difluoro-4-(2-(2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (trans)-*tert*-butilo;

5 (2R,3S)-N⁵-(2-((S⁺)-3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida; (2S,3S)-N⁵-(3-((2r,5S)-5-Amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;

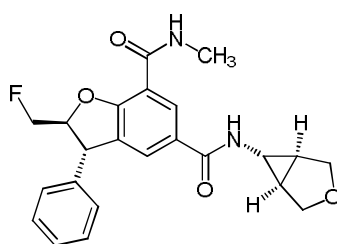
(2S,3S)-N⁵-(2-((2r,5S)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida;

10 (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida; y

(trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1S,2S)-2-metilciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida o una sal de los mismos.

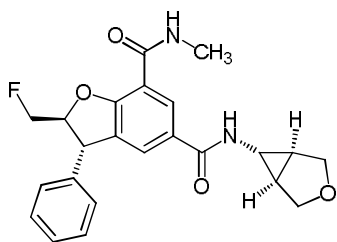
En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en la que R¹ es metilo, R² es 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, R³ es fenilo y R⁴ es -CH₂F.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es



o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es



20 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor del bromodominio.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor del bromodominio.

DECLARACIÓN DE USO

30 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos son inhibidores de bromodominios, y por lo tanto, se cree que tienen una utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.

35 Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejidos, las respuestas inflamatorias a la infección o la hipoxia, la activación y proliferación celular, el metabolismo de los lípidos, la fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.

40 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una gran variedad de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis,

- miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, enfermedades cutáneas bullosas, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Sjögren, sialoadenitis, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, síndrome de Irvine-Gass (después de una catarata y postquirúrgico), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretinal, edema macular quístico, telengectiasis parafóvea, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis seca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, pan-uveítis, uveítis posterior, edema macular asociado a uveítis, escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular asociada a la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisiditis, tiroiditis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, arteritis de células gigantes, nefritis, incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con implicación orgánica, tal como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, pioderma gangrenoso, vasculitis con implicación orgánica, rechazo agudo de órganos trasplantados y esclerosis sistémica.
- 5
- 10
- 15 En una realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo de los lípidos medada por la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 20 En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno por inflamación sistémica, tal como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
- En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.
- En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es diabetes de tipo I.
- 25 En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es artritis reumatoide.
- Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión.
- Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como septicemia, septicemia aguda, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones víricas, tales como gripe, herpes zoster, herpes simplex y coronavirus. En una realización, la enfermedad o afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección con bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es septicemia aguda.
- 30
- 35
- Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión, tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), síndromes coronarios agudos, lesión renal por reperusión, trasplante de órganos, injerto de derivación de la arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar, pulmonar, renal, hepáticos, embolismo gastrointestinal o de extremidades periféricas.
- 40
- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como cardiopatías isquémicas (por ejemplo, angina o infarto de miocardio), hipertensión arterial pulmonar, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), de la enfermedad cardíaca hipertensiva, enfermedad cardíaca reumática, cardiomiopatía, fibrilación auricular, enfermedad cardíaca congénita, endocarditis, aneurismas aórticos o enfermedades de las arterias periféricas.
- 45
- Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas, tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, fibrosis masiva progresiva, fibrosis renal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), constricción postoperatoria, formación de cicatrices queloides, esclerodermia (incluyendo esclerosis mórfea y sistémica), fibrosis cardíaca, fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio pasado, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, mediastinal, mielofibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal y capsulitis adhesiva.
- 50
- Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones por herpes simple y sus reactivaciones, herpes labial, infecciones por herpes zóster y sus reactivaciones, varicela, herpes, virus del papiloma humano (VPH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia de cuello de útero, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus, tales como viruela
- 55

vacuna o la viruela, o el virus de la fiebre porcina africana. En una realización, la infección vírica es una infección por VPH de la piel o el epitelio del cuello de útero. En otra realización, la infección vírica es una infección por VIH latente.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos óseos, tales como osteoporosis, osteopenia, artrosis y espondilitis anquilosante.

- 5 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres hematológicos (tales como leucemia, linfoma y mieloma múltiple), cánceres epiteliales (incluyendo carcinomas de pulmón, mama o colon), carcinomas de la línea media, o tumores mesenquimales, hepáticos, renales o neurológicos.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados entre
 10 cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer inflamatorio de mama, cáncer colorrectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos
 15 T, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblásticas, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfoblástica de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer de cuello
 20 de útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), carcinoma de NUT-línea media y cáncer testicular.

En una realización, el cáncer es una leucemia, por ejemplo, una leucemia seleccionada entre leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto
 25 (MLL). En otra realización, el cáncer es carcinoma NUT-línea media. En otra realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón, tal como cáncer microcítico de pulmón (SCLC). En otra realización, el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es cáncer de cuello de útero. En otra realización, el cáncer es cáncer esofágico. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama. En otra realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En
 30 otra realización, el cáncer es cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominios podría administrarse en el punto de diagnóstico para
 35 reducir la incidencia de: SIRS, la aparición de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SRDA, lesión renal, hepática, cardíaca o gastrointestinal aguda y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominios podría administrarse antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados con alto riesgo de septicemia, hemorragia, daño tisular extensivo, SIRS o MODS (síndrome de insuficiencia multiorgánica). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de
 40 bromodominios es septicemia, síndrome séptico, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de quemaduras.

La presente invención proporciona, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo puede usarse en el
 45 tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

La presente invención proporciona, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios. En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
 50 aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas. En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra
 55 realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones fibróticas. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el
 60 tratamiento de infecciones víricas. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos óseos. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios. En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas. En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones fibróticas. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

También se proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona un procedimiento para tratar afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona un procedimiento para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar enfermedades cardiovasculares en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar afecciones fibróticas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar infecciones víricas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, se proporciona un procedimiento para tratar enfermedades asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera adecuada, el sujeto que lo necesita es un mamífero, particularmente un ser humano.

La invención proporciona además un procedimiento para inhibir una proteína que contiene bromodominio que comprende poner en contacto la proteína que contiene bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de una enfermedad o afección concreta incluye la prevención o profilaxis de dicha enfermedad o afección.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS/VÍAS DE ADMINISTRACIÓN/DOSIS

Composiciones

Aunque sea posible que, para uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables se puedan administrar como el producto químico en bruto, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente, pero no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son como se han descrito anteriormente. El o los excipientes deben ser aceptables en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la composición y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en el presente documento.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección para la que se indica un inhibidor de bromodominio que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados para uso en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 85 % de pureza, especialmente al menos 98 % de pureza (% en base de peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Tales dosis unitarias pueden, por lo tanto, administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntival, episcleral, subtenón), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con el o los vehículos o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de granel en la que una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede extraer y luego administrar al paciente tal como con polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosis unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se preparan en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente pueden contener, por ejemplo, de 0,25 mg a 1 g, o de 0,5 mg a 500 mg, o de 1 mg a 100 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tal como soluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tales como aerosoles, soluciones y polvos secos y (6) administración tópica tales como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la conducción o transporte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez administrados al sujeto desde un órgano o porción del cuerpo hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento del sujeto.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: vehículos, diluyentes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tampón. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir más de una función y pueden servir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que esté presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

10 Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

20 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse, por ejemplo, mediante mezcla a temperatura y presión atmosférica ambiente.

25 En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, particularmente administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para la administración oral.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración tópica.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto) y suspensiones estériles acuosas y no acuosas (que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes). Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

40 Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas pueden prepararse reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas se pueden producir preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando envolturas de gelatina formadas. Antes de la operación de llenado pueden añadirse agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

50 Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes, edulcorantes, sabores, agentes desintegrantes (desintegrantes) y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los

comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvos, granulando o triturando, añadiendo un lubricante y desintegrante y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectando con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimidos y el resultado son lingotes formados imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se adhieran a los troqueles formadores de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden combinar con un vehículo inerte que fluye libremente y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o de precompresión. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa selladora de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de cera pulimentado. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales, tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosis unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilén sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proporcionar un perfil de liberación modificado para sostener o, de otro modo, controlar la liberación del agente terapéuticamente activo.

Cuando sea apropiado, las composiciones de dosis unitaria para administración oral pueden ser microencapsuladas. La composición puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración oral, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en una forma reducida en tamaño de partícula, por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferente del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor de D_{50} de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo, medido usando difracción láser).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, co-disolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración tópica que comprende entre 0,01–10 %, o entre 0,01–1 % del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las composiciones se aplican preferentemente como un ungüento tópico, crema, gel, pulverización o espuma. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de ungüento parafínico o miscible con agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones a administrar al ojo tendrán un pH y una osmolalidad oftálmicamente compatibles. En una composición de la invención se pueden incluir uno o más agentes de ajuste del pH y/o agentes tampón oftálmicamente aceptables, incluyendo ácidos tales como los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptable. Una o más sales oftálmicamente aceptables se pueden incluir en la composición en una cantidad suficiente para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes

de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

El dispositivo de administración ocular puede estar diseñado para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples tasas de liberación definidas y cinética de dosis y permeabilidad sostenida. La liberación controlada puede obtenerse mediante el diseño de matrices poliméricas que incorporen diferentes opciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, poli(etilenvinil)acetato (EVA), superhidrolizado PVA), hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(áctico), polianhídrido, de pesos moleculares poliméricos, cristalinidad polimérica, relaciones de copolímeros, condiciones de procesamiento, acabado superficial, geometría, adición de excipientes y revestimientos poliméricos que mejorarán la difusión, erosión, disolución y osmosis de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración ocular también incluyen una composición acuosa gelificable *in situ*. Dicha composición comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación al entrar en contacto con el ojo o con el fluido lacrimal. Agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoendurecibles. La expresión "gelificante *in situ*", tal como se usa en el presente documento, incluye no sólo líquidos de baja viscosidad que forman geles al entrar en contacto con el ojo o con fluido lagrimal, sino que también incluye líquidos más viscosos tales como geles semilíquidos y tixotrópicos que exhiben una viscosidad o rigidez de gel sustancialmente mayor tras la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-1639.

Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté en una forma reducida en tamaño de partícula, por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferente del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor de D_{50} de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo, medido usando difracción láser).

Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para administración inhalada, puede comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades únicas o múltiples en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para uso con un dispositivo de atomización o un inhalador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está destinada a la eliminación una vez que se ha agotado el contenido del recipiente.

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contiene preferentemente un propulsor adecuado bajo presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Propulsores HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, co-disolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones de solución también pueden requerir la adición de co-disolventes, tales como etanol.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable para polvo seco. Dicha composición puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente en forma reducida en tamaño de partícula, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente un modificador de rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sal metálica de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición inhalable para polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Dichas composiciones pueden administrarse al paciente usando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una formulación fluida para suministro desde un dispensador de fluido, por ejemplo, un dispensador de fluido que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida después de la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis dosificadas de la formulación de fluido, pudiéndose dispensar las dosis mediante actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede estar configurado para su inserción en las fosas nasales del usuario para la distribución por pulverización de la formulación de fluido en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en la solicitud de patente internacional WO-A-2005/044354.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del paciente, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, estará a la discreción del médico o veterinario que lo acompañe. En la composición farmacéutica, cada

5 unidad de dosificación para administración oral o parenteral contiene preferiblemente de 0,01 mg a 3000 mg, más preferentemente de 0,5 mg a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de

10 0,01 mg a 3000 mg por día, 0,5 mg a 1000 mg por día o 100 mg a 2500 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 50 mg por día o de 0,01 mg a 5 mg por día del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable. Calculado como la base libre. Esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o más habitualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día, de manera que la dosis

15 diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden de este modo la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

20 aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. El (los) compuesto (s) de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos

25 de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el otro agente o agentes terapéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Así, en otro aspecto, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.

Así, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención, se pueden usar en combinación con o incluir uno o más otros agentes terapéuticos, por

30 ejemplo, seleccionados entre antibióticos, antivirales, glucocorticosteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2 y análogos de vitamina D3. En una realización adicional, se puede usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otro agente terapéutico que es adecuado para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales se describen en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (2001), Lippincott Williams & Wilkins

35 Publishers. Un experto habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Otros agentes terapéuticos que se usan en combinación con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos); agentes antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de topoisomerasa II (tales como epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato); inhibidores de topoisomerasa I (tales como camptotecinas, hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la vía de transducción de señales (tales como inhibidores del receptor de tirosina);

40 inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos (tales como inhibidores de PD-1 incluyendo nivolumab y pembrolizumab, e inhibidores de CTLA-4, incluyendo ipilimumab); agentes proapoptóticos; moduladores epigenéticos o transcripcionales (tales como inhibidores de histona desacetilasa) e inhibidores de señalización del ciclo celular.

Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por la vía inhalada, intravenosa, oral o

50 intranasal, la composición farmacéutica resultante puede ser administrada por las mismas vías. Alternativamente, los componentes individuales de la composición pueden administrarse por diferentes vías.

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos.

Para un experto en la materia será evidente que, cuando sea apropiado, el o los otros agentes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido, o

55 profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del agente terapéutico. También estará claro que, cuando sea apropiado, los agentes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una

60 composición farmacéutica y por lo tanto las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como

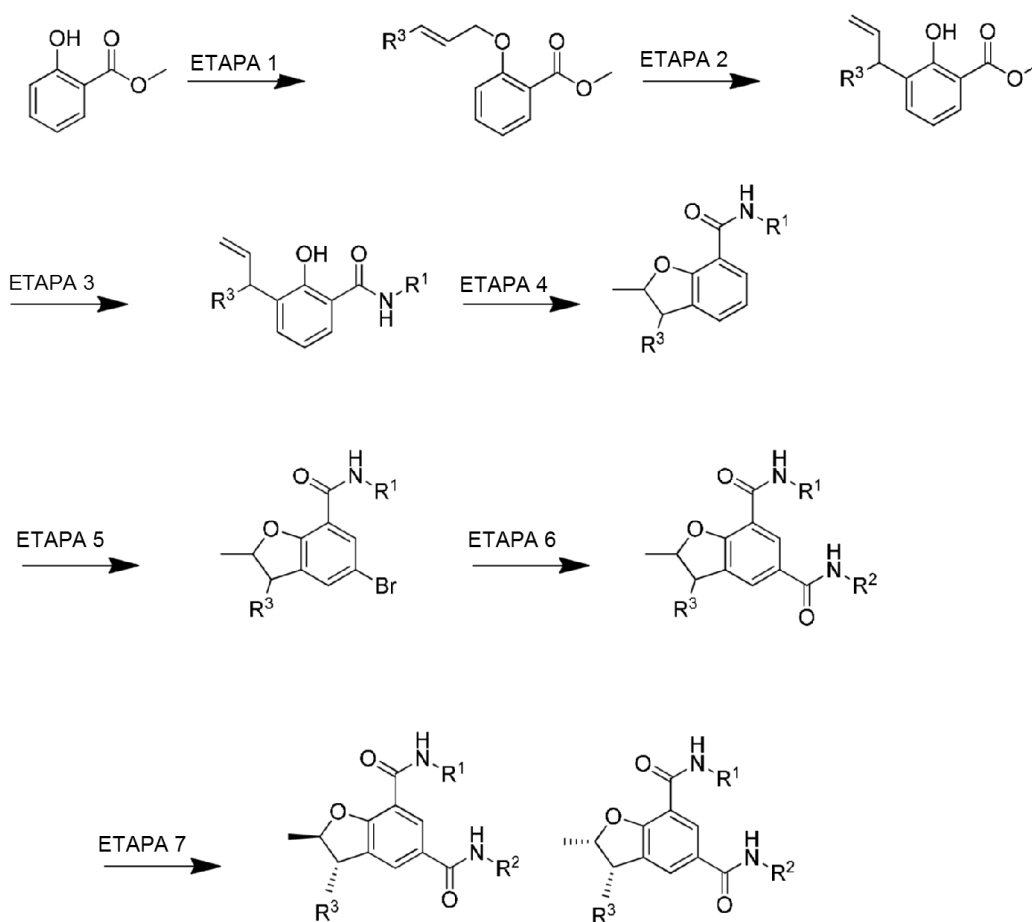
se ha definido anteriormente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

RUTAS DE SÍNTESIS

- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse por diversos procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen en los siguientes esquemas, y pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la invención.

Los compuestos específicos de la invención se preparan en la sección de Ejemplos.

Esquema 1:



10 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 1 anterior las siguientes condiciones de reacción pueden usarse para acceder a Compuestos de Fórmula (I) en la que R⁴ es metilo:

15 Etapa 1: es una alquilación y se puede llevar a cabo usando haluro de cinamilo de fórmula R³-CH=CH-CH₂Hal, tal como cloruro de cinamilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, y un catalizador adecuado tal como yoduro de potasio, en un Solvente adecuado tal como acetona, a una temperatura adecuada, tal como temperatura de reflujo.

Etapa 2: es un reordenamiento de Claisen que puede llevarse a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición adecuado tal como N, N-dimetilanilina, a una temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo.

20 Etapa 3: es una formación de amida y puede llevarse a cabo usando una amina primaria apropiada R¹NH₂, tal como metanamina, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de THF y agua, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Etapa 4: es una ciclación y se puede llevar a cabo en un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético, como una temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo. En estas condiciones, el producto se obtiene normalmente como una mezcla de isómeros cis y trans, tal como una mezcla 1: 1 de isómeros cis y trans.

25 Etapa 5: es una bromación que puede llevarse a cabo usando un agente de bromación adecuado tal como NBS, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

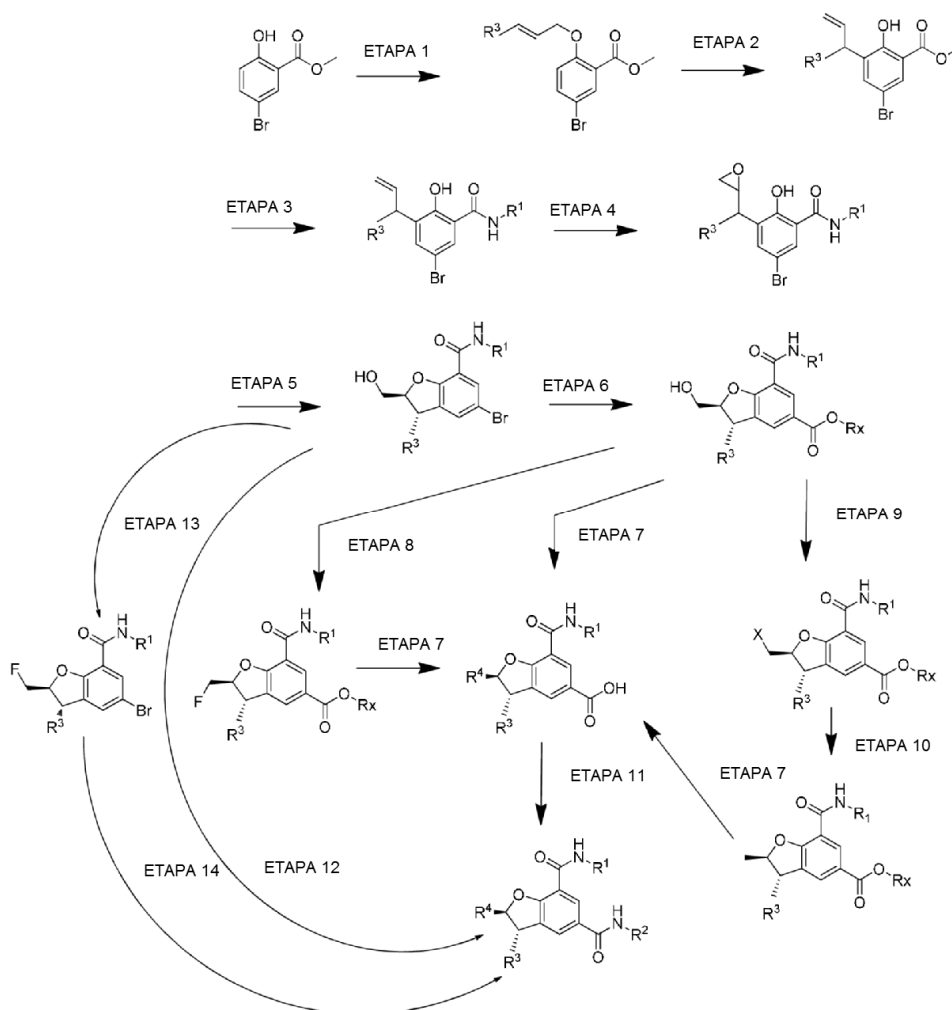
Etapa 6: es una aminocarbonilación y puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de monóxido de

carbono, tal como octacarbonilo de dicobalto, en presencia de una amina primaria adecuada de fórmula R^2NH_2 , usando un catalizador apropiado, tal como acetato de paladio (II) y un ligando adecuado, tal como di(3S,5S,7S)-adamantan-1-il) (butil)fosfina, en presencia de una amina terciaria adecuada, tal como DMAP, en un disolvente adecuado tal como 2-metiltetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como entre 100 °C y 120 °C, en irradiación de microondas.

Etapa 7: es una separación opcional de isómeros, que puede llevarse a cabo usando el sistema cromatográfico apropiado (fase sólida o líquida). Esta etapa puede realizarse como el último paso de la síntesis de compuestos de Fórmula (I) pero también se puede realizar después de la Etapa 4 o la Etapa 5. En este caso, la bromación y/o la aminocarbonilación se llevarán a cabo con el cis y trans. Alternativamente, esta etapa puede realizarse quiralmente.

Debe entenderse también que los productos de las etapas 4 a 6 pueden separarse por un procedimiento conocido por los expertos en la materia, tal como la purificación por cromatografía en columna quiral, en enantiómeros individuales. En este caso, todos los intermedios y ejemplos posteriores se obtienen como un enantiómero individual, usando el mismo procedimiento que para los racematos.

Esquema 2:



Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 2 anterior, pueden usarse las siguientes condiciones de reacción para acceder a Compuestos de Fórmula (1):

Etapa 1: es una alquilación y puede llevarse a cabo usando haluro de cinamilo de fórmula $R^3-CH=CH-CH_2Hal$, tal como cloruro de cinamilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, y un catalizador adecuado tal como yoduro de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetona, a una temperatura adecuada, tal como temperatura de reflujo

Etapa 2: es un reordenamiento de Claisen que puede llevarse a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición adecuado tal como N, N-dimetilanilina, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo.

Etapa 3: Es una formación de amida y puede llevarse a cabo usando una amina primaria apropiada R^1NH_2 , tal como metanamina, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de THF y agua, a una temperatura adecuada

tal como la temperatura ambiente.

Etapa 4: es una epoxidación y puede llevarse a cabo usando el agente oxidante apropiado, tal como m-CPBA, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

En estas condiciones, el producto se obtiene normalmente como una mezcla de diastereoisómeros, tal como una mezcla 1: 1 de diastereoisómeros. Alternativamente, esta etapa puede realizarse quiralmente.

Etapa 5: es una ciclación a través de una abertura epóxido seguido por la epimerización de la posición bencílica, dando lugar a una mezcla de isómeros donde el isómero trans más termodinámicamente estable está presente en proporción igual o mayor que el isómero cis. Esta proporción de isómero trans/cis puede ser superior a 95/5. Esta reacción se puede llevar a cabo usando una base apropiada, tal como hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de DMSO y agua, a una temperatura adecuada tal como 0 °C.

Etapa 6: es una reacción de carbonilación. Esto puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de monóxido de carbono, tal como gas monóxido de carbono, en presencia de un catalizador apropiado, tal como acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como Xantphos, una amina terciaria apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla de DMF y alcohol RxOH, en la que Rx es alquilo C₁₋₆ (en una proporción adecuada tal como 2: 1), a una temperatura apropiada tal como 70 °C.

Etapa 7: es una saponificación que puede llevarse a cabo usando la sal de hidróxido apropiada, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente apropiado tal como una mezcla de alcohol (tal como etanol) y agua, a una temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente.

Etapa 8: es una sustitución de un grupo hidroxilo por un átomo de flúor. Esta puede llevarse a cabo usando el agente de fluoración apropiado, tal como desoxofluor, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como entre 0 °C y 40 °C.

Etapa 9: es: 1) una sustitución de un hidroxilo por un halógeno, tal como yodo, que puede llevarse a cabo usando la fuente apropiada de halógeno, tal como diodina, en presencia de una fosfina trisustituida tal como trifenilfosfina y una base suave tal como Imidazol, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente; 2) formación de un sulfonato tal como metilsulfonato. Esto puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de agente sulfonilante, tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Etapa 10: es una reducción. Esta puede llevarse a cabo usando un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de litio (en el que X es RSO₂O⁻ en el que X es alquilo C₁₋₆), en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como entre 0 °C y temperatura ambiente. También puede realizarse (en el que X es halógeno tal como yodo) usando una fuente apropiada de hidrógeno, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbono, y una base adecuada tal como una trialkilamina (tal como trietilamina) en un disolvente apropiado, tal como un alcohol (tal como metanol) a una temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente.

Etapa 11: es una formación de amida, que puede llevarse a cabo usando un agente activante apropiado, tal como HATU, en presencia de una base adecuada, tal como una trialkilamina (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) o piridina, y usando la amina primaria R²NH₂ apropiada, en un disolvente apropiado tal como diclorometano o DMF, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Etapa 12: es una aminocarbonilación y puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de monóxido de carbono, tal como octacarbonilo de dicobalto, en presencia de una amina primaria adecuada de fórmula R²NH₂, usando un catalizador apropiado tal como acetato de paladio (II) y un ligando adecuado tal como di(3S,5S,7S)-adamantan-1-il) (butil)fosfina, en presencia de una amina terciaria adecuada tal como DMAP, en un disolvente adecuado tal como 2-metil-tetrahidrofuran, a una temperatura adecuada tal como entre 100 °C y 120 °C, en irradiación de microondas.

Etapa 13: es una sustitución de un grupo hidroxilo por un átomo de flúor. Esta puede llevarse a cabo usando el agente de fluoración apropiado, tal como fluoruro de perfluoro-1-butanossulfonilo y trihidrofluoruro de trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, con una base adecuada tal como DIPEA ya una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

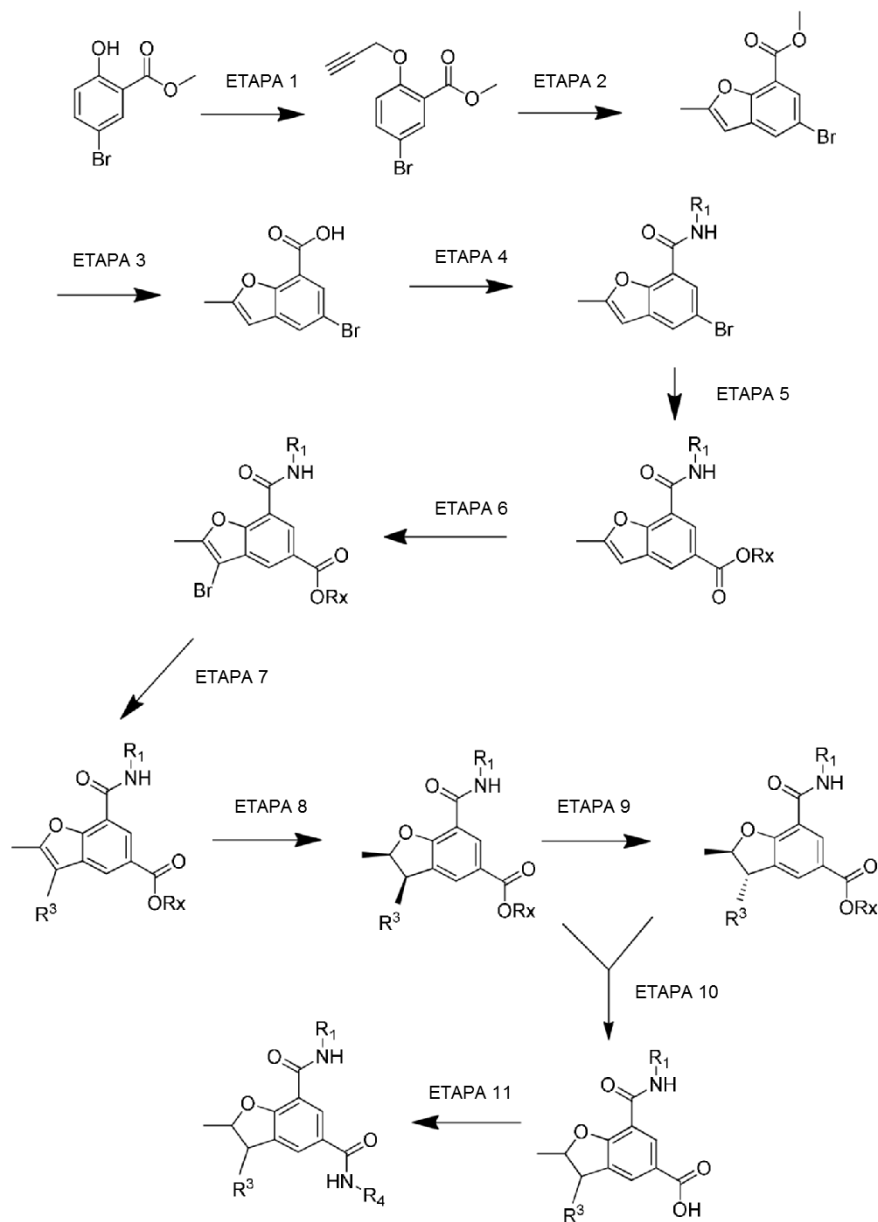
Etapa 14: es una aminocarbonilación y se puede llevar a cabo usando una fuente apropiada de monóxido de carbono, tal como CO (g), en presencia de una amina primaria adecuada de fórmula R²NH₂, usando un catalizador apropiado, tal como acetato de paladio (II) y un ligando adecuado, tal como 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, en presencia de una amina adecuada tal como 2,6-lutidina, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como entre 80 °C y 100 °C entre 0,1 y 0,2 MPa (1 y 2 bar) de presión.

Debe entenderse que los compuestos obtenidos de las etapas 11 o 12 pueden modificarse adicionalmente si es necesario. En particular, puede ser deseable eliminar los grupos protectores de las aminas presentes en R², tales como un grupo protector carbamato de *tert*-butilo. Esto puede conseguirse mediante el uso de un ácido fuerte apropiado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. También puede desearse desproteger un sustituyente R⁷, tal como un derivado benciloxi para generar el fenol correspondiente. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante el uso de una fuente de hidrógeno (tal como gas hidrógeno) en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente apropiado tal como alcohol, metanol, por ejemplo, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente.

Se apreciará que todos los derivados obtenidos a partir de la etapa 5 en adelante son racémicos y pueden separarse

en sus dos enantiómeros mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia, tales como purificación por cromatografía en una columna quiral.

Esquema 3:



- 5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 3 anterior, pueden usarse las siguientes condiciones de reacción para acceder a Compuestos de Fórmula (I):

Etapa 1: es una alquilación y puede llevarse a cabo usando el agente alquilante apropiado, tal como bromuro de propargilo, con una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMF, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente.

- 10 Etapa 2: es una ciclación y puede llevarse a cabo usando un catalizador apropiado, tal como hexafluoroantimonionato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina]oro, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente.

- 15 Etapa 3: es una saponificación y puede llevarse a cabo usando una sal hidróxido apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de THF, metanol y agua, a una temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente.

Etapa 4: es una formación de amida. Esta puede llevarse a cabo por la reacción de un agente acilante, tal como un cloruro de acilo con una amina apropiada R^1NH_2 . El cloruro de acilo se puede preparar a partir del ácido correspondiente usando una fuente apropiada de cloruro, tal como cloruro de oxalilo, en presencia de una cantidad

catalítica de DMF, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a la temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente. El cloruro de ácido y la amina R^1NH_2 pueden hacerse reaccionar en presencia de una amina terciaria apropiada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente.

5 Etapa 5: es una carbonilación. Esta puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de monóxido de carbono, tal como gas de monóxido de carbono, en presencia de un alcohol apropiado $RxOH$, en el que Rx es alquilo C_{1-6} , un catalizador apropiado, tal como acetato de paladio (II), un ligando apropiado, tal como Xantphos, una amina terciaria apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF, ya una temperatura adecuada tal como 70 °C.

10 Etapa 6: es una bromación. Esta puede llevarse a cabo usando una fuente apropiada de bromo, tal como dibromina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada tal como entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.

15 Etapa 7: es un acoplamiento aril-arilo. Este se puede llevar a cabo usando el ácido o éster borónico apropiado $R_3PhB(ORy)_2$, Ry siendo H o alquilo, tal como ácido (3-(benciloxi)fenil)borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina, y una base apropiada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente.

20 Etapa 8: es una hidrogenación que puede llevarse a cabo usando una fuente adecuada de hidrógeno, tal como dihidrógeno gaseoso, a una presión apropiada, tal como 7 MPa (70 bar), en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, a una temperatura apropiada tal como 70 °C, en un disolvente adecuado tal como MeOH.

Etapa 9: es una etapa de epimerización y puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada, tal como DBU, en el disolvente apropiado, tal como CH_3CN ya una temperatura adecuada tal como 100 °C.

25 Etapa 10: es una saponificación que puede llevarse a cabo usando una sal de hidróxido apropiada tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado tal como una mezcla de alcohol (tal como etanol) y agua, a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente.

30 Etapa 11: es una formación de una amida, que puede llevarse a cabo usando un agente activante apropiado tal como HATU, en presencia de una base adecuada, tal como una trialkilamina (trietilamina o diisopropiletilamina por ejemplo) o piridina, y de una amina primaria apropiada R^2NH_2 , en un disolvente adecuado tal como diclorometano o DMF, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Ejemplos

Procedimientos generales

Detalles generales y experimentales

Todas las temperaturas se refieren a °C.

35 Como se usan en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

40 Abreviaturas

	AcOH	ácido acético
	BBr_3	tribromuro de boro
	BOC/Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Boc_2O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
45	BuLi	butillitio
	Cs_2CO_3	carbonato de cesio
	$CHCl_3$	cloroformo
	Carbonilo de cobalto	octacarbonilo de dicobalto
	CV	volumen de columna
50	DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
	DCM	diclorometano
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina
55	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
	DPPA	azida difenilfosforilo
60	dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butano

	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et ₃ N	trietilamina
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HCO ₂ H	ácido fórmico
10	IPA	alcohol isopropílico
	Isolera	sistema de purificación Biotage Flash
	KCN	cianuro potásico
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KI	yoduro potásico
15	KOH	hidróxido potásico
	CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	LiBH ₄	borohidruro de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar (concentración)
20	mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	MDAP	autoprep. dirigido a masa
	MeCN	acetonitrilo
	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
25	2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto(s)
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
30	N	normal (concentración)
	N ₂	nitrógeno
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaI	yoduro sódico
	NaH	hidruro sódico
35	NaOH	hidróxido sódico
	Na(OAc) ₃ BH	triacetoxi borohidruro sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	N-bromosuccinimida
	NEt ₃	trietilamina
40	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	NUT	proteína nuclear en los testículos
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Ph ₃ PO	óxido de trifenilfosfina
45	RBF	matraz de fondo redondo
	Tr	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SCX	Sorbente de intercambio catiónico fuerte Isolute SPE
50	SiO ₂	dióxido de silicio
	SNAP	Biotage cartucho de cromatografía ultrarrápida (sílice)
	SP4	sistema de purificación ultrarrápida de Biotage
	SPE	extracción de fase sólida
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
55	Tf ₂ O	trifluorometanosulfónico anhídrido
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMSCl/TMS-Cl	cloruro de trimetilsililo
	TLC	cromatografía de capa fina
60	Ts	tosilo
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
	XantPhos	1,1'-(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[1,1]-difenilfosfina

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando el programa de nomenclatura de compuestos "ACD Name Pro 6.02" o usando la funcionalidad de nomenclatura de ChemDraw Ultra 12.0.

Metodología CLEM**Procedimiento Fórmico**Condiciones CL

5 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm diámetro del envase) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua
- B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

10

La detección UV fue una señal suma de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones EM

15

EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: Electronebulización positiva y negativa de barrido alterno
Intervalo de barrido	: 100 a 1000 AMU
Tiempo de barrido	: 0,27 s
Retraso entre barrido	: 0,10 s

Procedimiento a pH elevadoCondiciones CL

20 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm diámetro del envase) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- A = hidrogenocarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoniaco
- B = acetonitrilo

25 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal de suma de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones EM

30

EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: Electronebulización positiva y negativa de barrido alterno
Intervalo de barrido	: 100 a 1000 AMU
Tiempo de barrido	: 0,27 s
Retraso entre barrido	: 0,10 s

Procedimiento TFA

Condiciones CL

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm diámetro del envase) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en agua
 B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	95	5
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	95	5

La detección UV fue una señal de suma de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

10 Condiciones EM

- EM : Waters ZQ
 Modo de ionización : Electronebulización positiva y negativa de barrido alterno
 Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU
 Tiempo de barrido : 0,27 s
 Retraso entre barrido : 0,10 s

Procedimientos de purificación de MDAP generales

A continuación se enumeran ejemplos de procedimientos de cromatografía autopreparativa dirigida a masa (MDAP) que se han usado o pueden usarse en la purificación de compuestos.

- 20 MDAP (pH elevado). El análisis de HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm d.i., 5 µm de diámetro de envase) a temperatura ambiente, eluyendo con bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con solución de amoníaco (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) usando un gradiente de elución entre 0 y 100% del disolvente B durante 15 o 25 minutos.

- 25 La detección UV fue una señal promediada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electronebulización positiva y negativa de barrido alterno. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

MDAP (Fórmico). El análisis de HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de envase) a temperatura ambiente, eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B) usando un gradiente de elución entre 0 y 100 % de disolvente B durante 15 o 25 minutos.

- 30 La detección UV fue una señal promediada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electronebulización positiva y negativa de barrido alterno. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

- 35 MDAP (TFA). El análisis de HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de envase) a temperatura ambiente, eluyendo con una solución al 0,1% v / v de ácido trifluoroacético en agua (disolvente A) y 0,1% v / v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (disolvente B) usando un gradiente de elución entre 0 y 100% de disolvente B durante 15 o 25 minutos.

La detección UV fue una señal promediada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electronebulización positiva y negativa de barrido alterno. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

40 **RMN**

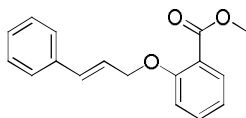
Los espectros se ejecutaron en una máquina de RMN de 400 MHz o 600 MHz a 302 K.

- 45 El gradiente GLOBAL para la cromatografía es como sigue a continuación (componente polar disolvente B, CV = volumen de columna): GLOBAL al 10 %: B al 3 % durante 2 CV, B del 3 al 13 % durante 10 CV, después B al 13 % durante 5 CV; 20 % GLOBAL: B al 5 % durante 2 CV, B del 5 al 20 % durante 10 CV después B al 20 % durante 5 CV; GLOBAL al 30 %: B al 8 % durante 2 CV, B del 8 al 38 % durante 10 CV, después B al 38 % durante 5 CV; GLOBAL

al 40 %:

B al 10 % durante 2 CV, B del 10 al 50 % durante 10 CV, después B al 50 % durante 5 CV; GLOBAL al 50 %: B al 13 % durante 2 CV, B del 13 al 63 % durante 10 CV, después B al 63 % durante 5 CV. GLOBAL al 100 %: B al 25 % durante 2 CV, B del 25 al % durante 10 CV, después B al 100 % durante 10 CV.

5 **Intermedio 1: 2-(cinamiloxi)benzoato de metilo**

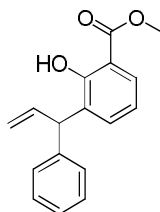


10 Una solución de 2-hidroxibenzoato de metilo (disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich, 3,8 ml, 30 mmol) en acetona (100 ml) se trató con K_2CO_3 (8,29 g, 60,0 mmol), KI (0,1 g, 0,6 mmol) y (E)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benzoceno (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich, 3,47 ml, 36,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 11 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Los insolubles se retiraron por filtración, se aclararon con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El resto se repartió entre Et_2O y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con Et_2O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 2-(cinamiloxi)benzoato de metilo (7,12 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,29 min, $[M+H]^+ = 269$

Intermedio 2: 2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo

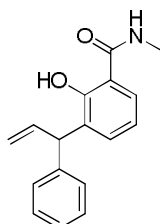


20 Una solución de 2-(cinamiloxi)benzoato de metilo (0,8 g, 3 mmol) en N,N-dimetilanilina (7 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre Et_2O y una solución acuosa el 24-26 % p/p de HCl. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa 2 N de NaOH, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenida por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente GLOBAL al 10 %, EtOAc en ciclohexano) dio 2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo (440 mg, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

25

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,46 min, $[M+H]^+ = 269$

Intermedio 3: 2-Hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida

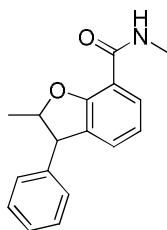


30 Una solución de 2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo (5,0 g, 19 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente, se trató con metilamina (48 % p/p en agua, 1 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se repartió entre DCM y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fase y se concentraron al vacío para dar 2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (4,4 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35

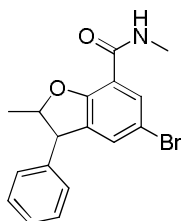
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,20 min, $[M+H]^+ = 268$

Intermedio 4: N,2-Dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



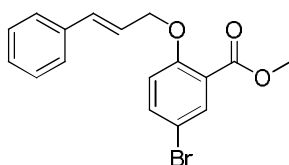
- 5 Una solución de 2-hidroxi-N-metil-3-(1-phenilalil)benzamida (4,4 g, 16 mmol) en ácido trifluoroacético (60 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con DCM. La purificación del resto (6 g) por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente GLOBAL al 50 %, AcOEt en hexanos) dio N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamida (3 g, 68 %) como una mezcla 1:1 de estereoisómeros.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,10 y 1,12 min, $[M+H]^+ = 268$

Intermedio 5: 5-Bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamida



- 10 Una solución de N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamida (0,103 g, 0,385 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se trató con NBS (0,082 g, 0,46 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agitó a esta temperatura. Después de 30 min se añadió NBS (0,082 g, 0,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con DCM y se trató con una solución acuosa al 10 % p/p de tiosulfato sódico (20 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 10 min, después se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fase y se concentró al vacío para dar 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamida (130 mg, 97 %) en forma de una espuma de color naranja pálida que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
15 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,25 y 1,27 min, $[M+H]^+ = 346$ y 348 (1 Br)

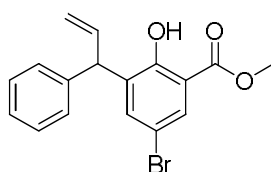
Intermedio 6: 5-bromo-2-(cinamiloxi)benzoato de metilo



- 20 Un matraz se cargó con 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich, 52,3 g, 226 mmol), carbonato potásico (50,1 g, 362 mmol), yoduro potásico (1,879 g, 11,32 mmol) y después se rellenó con acetona (500 ml). La suspensión resultante se trató con (E)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benceno (26,2 ml, 272 mmol) antes de agitarse a reflujo a reflujo durante 6 h. En esta etapa, se añadieron carbonato potásico (20,0 g, 145 mmol) y (E)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benceno (12,0 ml, 124 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h, después se enfrió a temperatura ambiente. El resto sólido se retiró por filtración y se lavó con acetona. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío.
25

- El resto sólido se retiró por filtración, se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. El EtOAc obtenido se usó para disolver el resto de los licores madre (acetona). Esta fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un resto sólido que se secó en vacío doméstico a 40 °C durante 16 h para dar 5-bromo-2-(cinamiloxi)benzoato de metilo (80 g, 102 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
30 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,42 min, $[M+H]^+ = 346$ y 348 (1 Br)
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,41 (td, $J = 5,5, 16,1$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).
35

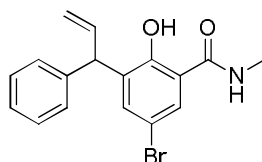
Intermedio 7: 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-phenilalil)benzoato de metilo



Se cargaron 2 matraces, cada uno con 5-bromo-2-(cinamiloxi)benzoato de metilo (39,5 g, 114 mmol), después se rellenaron con N,N-dimetilanilina (250 ml). Las soluciones resultantes se agitaron a reflujo durante 3 h, después se enfriaron a temperatura ambiente y se combinaron. La mezcla resultante se añadió a una mezcla enfriada con hielo de Et₂O (1000 ml) y una solución acuosa al 24-26 % p/p de HCl (900 ml). Una vez que se completó la adición, se añadió EtOAc (500 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron consecutivamente con una solución acuosa 2 N de HCl, agua, después salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo (72 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,57 min, [M+H]⁺ = 346 y 348 (1 Br)

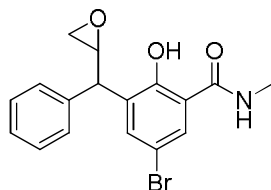
Intermedio 8: 5-Bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida



Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo (72,0 g, 207 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente se trató con metanamina (40 % p/p en agua, 90 ml, 1,0 mol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h, después se concentró al vacío. El resto se repartió entre DCM y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 780 g, gradiente (EtOAc en hexanos): 5 % (2 CV), 5 al 35 % (sobre 10 CV), 35 % (5 CV)) dio 5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (44,6 g, 62 %) en forma de una espuma de color pardo.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,26 min, [M+H]⁺ = 345 y 347 (1 Br)

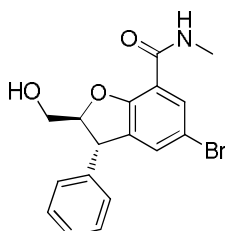
Intermedio 9: 5-Bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida



Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (36,6 g, 106 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente se trató con mCPBA (< 77 % p/p, 52,1 g, 211 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 48 h. Después, la mezcla se repartió entre DCM y una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y pentahidrato de tiosulfato sódico (52,5 g, 211 mmol) en agua (100 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 20 min, después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después con agua, y después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida (mezcla 1:1 de diaestereoisómeros, 37,4 g, 98 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,02 y 1,04 min, [M+H]⁺ = 362 y 364 (1 Br)

Intermedio 10: (trans)-5-Bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

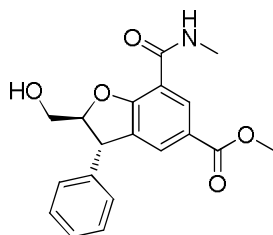


Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida (37,4 g, 103 mmol) en DMSO (150 ml) y agua (40 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo, después se trató con una solución enfriada con hielo de hidróxido potásico (11,6 g, 207 mmol) en agua (40 ml). La solución de color negro resultante se agitó a esta temperatura durante 7 h, después aún se dejó en un congelador (-20 °C) durante 16 h. Después la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante un adicional de 2 h, antes de tratarse con ácido acético (13,6 ml, 237 mmol). Después, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El resto obtenido se trituró con Et₂O y el precipitado formado se retiró por filtración, se aclaró con Et₂O y se secó a 40 °C en vacío doméstico durante 2 h para dar (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (25 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,04 min, [M+H]⁺ = 362 y 364 (1 Br)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 0,7, 2,2 Hz, 1H), 7,15-7,42 (m, 6H), 5,50 (s a, 1H), 4,82 (ddd, J = 3,5, 4,9, 7,1 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,63-3,82 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Intermedio 11: 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-metilo

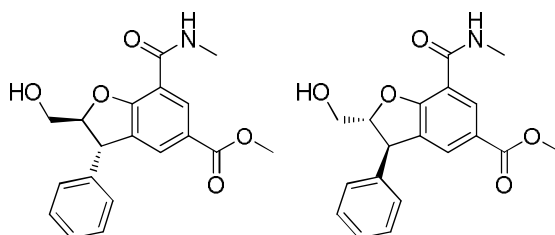


Se disolvió (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (22,5 g, 62,1 mmol) en una mezcla de DMF (200 ml) y MeOH (100 ml), después se añadió Xantphos (3,6 g, 6,2 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno y se añadieron Pd(OAc)₂ (1,4 g, 6,2 mmol) y Et₃N (26,0 ml, 186 mmol). La mezcla se purgó sobre monóxido de carbono, después se ajustó un globo lleno de monóxido de carbono y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (600 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 340 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (10,4 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 342

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H), 5,26 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,93 (ddd, J = 3,4, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,76 (m, 1H), 2,89 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

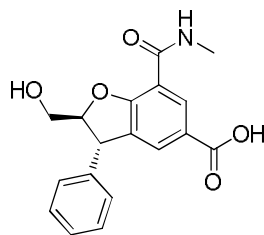
Intermedio 12: 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo



Se disolvieron 52 g de 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-metilo en lotes en EtOH, y se purificaron en una columna Chiralpak IC de 30 mm x 25 cm, que eluyó con EtOH al 50 %/heptano (200 mg/1,5 ml por inyección). El isómero que eluyó en primer lugar se recogió y se agruparon juntos para dar 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (21,28 g, 82 %).

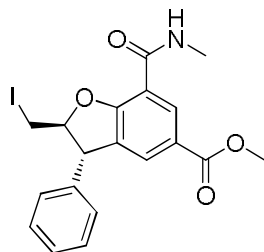
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 342

Intermedio 13: ácido (2S,3S)-2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio (191 mg, 7,99 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo (682 mg, 2,00 mmol) en agua (5 ml), THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó 3 h a esta temperatura, después la mayoría del disolvente se retiró al vacío. El resto sólido se disolvió en una cantidad mínima de agua, y la solución se trató con una solución acuosa al 25 % p/p de HCl (5 ml), que formó una suspensión espesa de color blanco. El sólido se filtró sobre Celite®, se lavó varias veces con agua y se secó en vacío doméstico para dar ácido (2S,3S)-2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (700 mg, 107 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,75 min, $[M+H]^+ = 328$

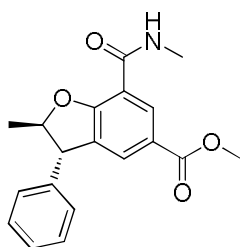
10 **Intermedio 14: 2-(yodometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo**



Una solución de yodo (178 mg, 0,703 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con trifetilfosfina (200 mg, 0,762 mmol) y 1H-imidazol (51,9 mg, 0,762 mmol). La suspensión resultante se agitó 10 min a temperatura ambiente, después se trató con 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo (200 mg, 0,586 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, después se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó usando un separador de fase y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc del 0 al 100 % en hexano) dio 2-(yodometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo (210 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

20 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,23 min, $[M+H]^+ = 452$

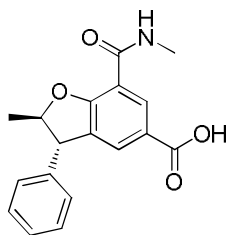
Intermedio 15: 2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2R,3S)-metilo



Una solución de 2-(yodometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-metilo (220 mg, 0,488 mmol) en MeOH (50 ml), se trató con Et₃N (0,136 ml, 0,975 mmol) y la mezcla resultante se hidrogenó en un H-Cube sobre un cart. cat. de Pd/C en modo completo a 1 ml/min. Después, el eluyente se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc del 0 al 100 % en hexano) dio 2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2R,3S)-metilo (89 mg, 56 %).

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,15 min, $[M+H]^+ = 326$

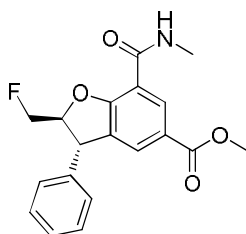
30 **Intermedio 16: ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico**



Una solución de 2-metil-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2*R*,3*S*)-metilo (1,4 g, 4,3 mmol) en EtOH (20 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa 2 N de NaOH (10 ml, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. Después, el disolvente se evaporó hasta la mitad de volumen, y la mezcla se trató con una solución acuosa 2 N de HCl (11 ml, 22 mmol) y después se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fase y se concentraron al vacío para dar ácido (2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (1,3 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,69 min, $[M+H]^+ = 312$

10 **Intermedio 17 2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo**

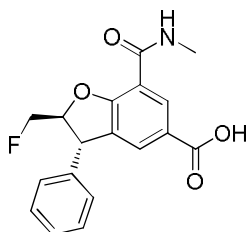


Una solución de 2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (3,10 g, 9,08 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió en nitrógeno usando un baño de hielo, después se trató gota a gota con Deoxo-Fluor (8,40 ml, 22,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, a 40 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y después se añadió cuidadosamente a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente: EtOAc del 0 al 100 % en hexano) dio 2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (2,2 g, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,07 min, $[M+H]^+ = 344$

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (c, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,97 (dd, *J* = 2,4, 11,0 Hz, 1H), 4,80-4,89 (m, 1H), 4,66-4,76 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H)

25 **Intermedio 18: ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico**



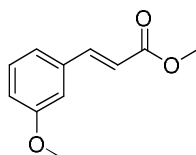
Una solución de 2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (2,2 g, 6,4 mmol) en EtOH (20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución acuosa 2 N de NaOH (10 ml, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en agua (50 ml) y después la solución se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fase y se concentraron al vacío para dar ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (2,1 g, 100 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,91 min, $[M+H]^+ = 330$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (c, *J* = 14,6 Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,31-7,48 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, 0,5H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,65 (dd, *J* = 5,0, 10,9 Hz, 0,5H), 4,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,09

(d, $J = 4,6$ Hz, 3H), OH no visto.

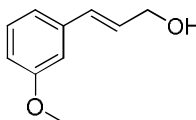
Intermedio 19: 3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo



5 Una suspensión de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (36,8 g, 110 mmol) en tolueno (300 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-metoxibenzaldehído (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich, 12,2 ml, 100 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y aún se dejó durante 60 h. Los cristales formados (Ph_3PO) se retiraron por filtración y la mayoría del disolvente se retiró al vacío. El resto se suspendió en Et_2O y se agitó durante 30 min. Los insolubles (Ph_3PO) se retiraron por filtración y los orgánicos se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 330 g, gradiente de GLOBAL al 20 % (AcOEt en hexanos)) dio 3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (17,3 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193$

Intermedio 20: (E)-3-(3-Metoxifenil)prop-2-en-1-ol



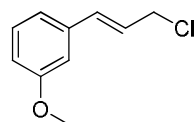
15 Una solución de 3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (12,6 g, 65,6 mmol) en tolueno (250 ml) a -78 °C en nitrógeno se trató con DIBAL-H (25 % p/p en tolueno, 97 ml, 144 mmol) durante 15 min. La solución se agitó a -78 °C durante 1 h, después a -50 °C durante 1 h. Después, la solución se trató con EtOAc (20 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente after 10 min. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa de sal de Rochelle (150 g en 400 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h, después las capas se separaron. La fase 20 acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro (resto A, 11 g).

A la vez, se realizó un segundo experimento: Una solución de 3-(3-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (4,8 g, 25 mmol) en tolueno (100 ml) a -78 °C en nitrógeno se trató con DIBAL-H (25 % p/p en tolueno, 37,0 ml, 55,0 mmol) durante 5 min. La solución se agitó a -78 °C durante 20 min, después a -50 °C durante 30 min. Después, la solución se trató 25 con EtOAc (10 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente después de 15 min. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa de sal de Rochelle (50 g en 150 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h, después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro (resto B, 3,96 g).

30 Los restos A y B se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente de GLOBAL al 50 %, EtOAc en hexanos) para dar (E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (13,85 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

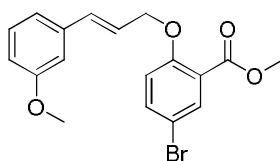
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,82 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 165$

Intermedio 21: (E)-1-(3-Cloroprop-1-en-1-il)-3-metoxibenceno



35 Una solución de (E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (7,63 g, 46,5 mmol) en EtOH (30 ml) a 0 °C se trató con cloruro de acetilo (4,96 ml, 69,7 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Además, se añadió cloruro de acetilo (4,96 ml, 69,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 24 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar (E)-1-(3-cloroprop-1-en-1-il)-3-metoxibenceno (8,29 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 40 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,23 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183$

Intermedio 22: 5-bromo-2-((3-(3-metoxifenil)alil)oxi)benzoato de (E)-metilo

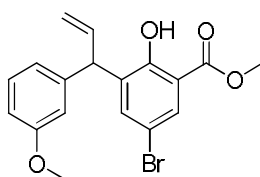


5 Un matraz se cargó con 5-bromo-2-hidroxi-benzoato de metilo (18,6 g, 80,0 mmol), K_2CO_3 (16,7 g, 121 mmol) y KI (0,667 g, 4,02 mmol) se rellenó después con acetona (150 ml) y la suspensión resultante se trató con (E)-1-(3-cloroprop-1-en-1-il)-3-metoxibenceno (14,7 g, 80,0 mmol) en acetona (50 ml y 20 ml de aclarado). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un resto A.

10 A la vez, se realizó un segundo experimento: Un matraz se cargó con 5-bromo-2-hidroxi-benzoato de metilo (10,5 g, 45,4 mmol), K_2CO_3 (9,41 g, 68,1 mmol) y KI (0,377 g, 2,27 mmol) se rellenó después con acetona (120 ml) y la suspensión resultante se trató con (E)-1-(3-cloroprop-1-en-1-il)-3-metoxibenceno (8,29 g, 45,4 mmol) en acetona (50 ml y 20 ml de aclarado). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un resto B.

15 Los restos A y B se mezclaron juntos y se repartieron entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 750 g, gradiente GLOBAL al 20 %, EtOAc en hexanos) dio 5-bromo-2-((3-(3-metoxifenil)alil)oxi)benzoato de (E)-metilo (30 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,43 min, $[M+H]^+ = 377$ y 379 (1 Br)

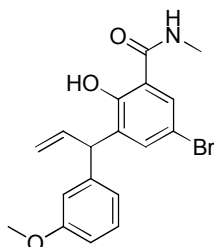
Intermedio 23: 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)alil)benzoato de metilo



20 Una solución de 5-bromo-2-(cinamiloxi)benzoato de metilo (32 g, 92 mmol) en N,N-dimetilanilina (200 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió durante 2 min en una mezcla enfriada con hielo de una solución acuosa HCl (25 % p/p, 400 ml) y EtOAc (500 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 330 g, gradiente GLOBAL al 20 %, EtOAc en hexanos) dio 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)alil)benzoato de metilo (26,3 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,57 min, $[M+H]^+ = 377$ y 379 (1 Br)

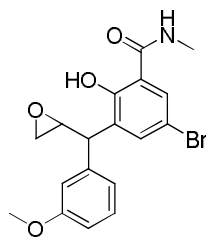
Intermedio 24: 5-Bromo-2-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)alil)-N-metilbenzamida



30 Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)alil)benzoato de metilo (26,3 g, 69,7 mmol) en THF (120 ml) a temperatura ambiente se trató con metanamina (40 % p/p en agua, 30,2 ml, 349 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h, después se concentró al vacío. El resto se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)alil)-N-metilbenzamida (26,2 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,27 min, $[M+H]^+ = 376$ y 378 (1 Br)

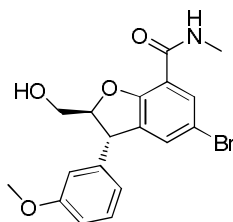
Intermedio 25: 5-Bromo-2-hidroxi-3-((3-metoxifenil)(oxiran-2-il)metil)-N-metilbenzamida



Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-((1-(3-metoxifenil)alil)-N-metilbenzamida (26,2 g, 69,7 mmol) en DCM (400 ml) a temperatura ambiente se trató con mCPBA (< 77 % p/p, 30 g, 122 mmol) y la solución resultante se agitó durante 16 h. Además, se añadió mCPBA (< 77 % p/p, 30 g, 122 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otras 16 h. De nuevo, se añadió mCPBA (< 77 % p/p, 15 g, 61 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 h. Finalmente, se añadió mCPBA (< 77 %, 10 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se trató con una solución de pentahidrato de tiosulfato sódico (51,9 g, 209 mmol) y NaHCO₃ (17,6 g, 209 mmol) en agua (200 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 15 min, después las capas se separaron. La fase acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), después se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-hidroxi-3-((3-metoxifenil)(oxiran-2-il)metil)-N-metilbenzamida (15,6 g, 57 %) en forma de una espuma naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,03 y 1,05 min, [M+H]⁺ = 392 y 394 (1 Br)

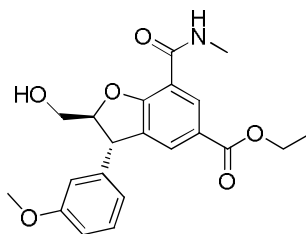
Intermedio 26: (trans)-5-Bromo-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-((3-metoxifenil)(oxiran-2-il)metil)-N-metilbenzamida (7,23 g, 18,4 mmol) en DMSO (40 ml) y agua (10 ml) se enfrió usando un baño de hielo, después se trató mediante la adición gota a gota de KOH (2,07 g, 36,9 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante de color rojo oscuro se agitó a esta temperatura durante 7 h, después se trató con ácido acético (2,22 ml, 38,7 mmol). Se formó un precipitado y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente GLOBAL al 100 % (AcOEt en hexanos)) dio (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (2,9 g, 40 %) en forma de una espuma de color blanco.

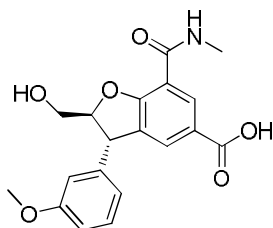
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,05 min, [M+H]⁺ = 392 y 394 (1 Br)

Intermedio 27: 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo

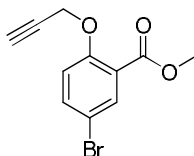


Una solución de (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (0,67 g, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) y EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se trató con NEt₃ (0,476 ml, 3,42 mmol), Pd(OAc)₂ (0,038 g, 0,17 mmol) y Xantphos (0,099 g, 0,17 mmol). La mezcla se purgó sobre monóxido de carbono, después se agitó a 70 °C en una atmósfera de CO (usando un globo) durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo (370 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

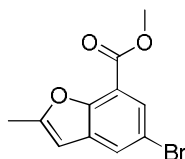
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,00 min, [M+H]⁺ = 386

Intermedio 28: ácido (trans)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico

Una solución de 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo (360 mg, 0,934 mmol) en EtOH (5 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución acuosa 2 N de NaOH (2,33 ml, 4,66 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen inicial y se diluyó con agua (10 ml). Esta solución se lavó con Et₂O (10 ml), después se acidificó a pH 2 usando una solución acuosa 2 N de HCl. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó en vacío doméstico a 40 °C durante 16 h para dar ácido (trans)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (320 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,57 min, [M+H]⁺ = 358

Intermedio 29: 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo

Una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (25,0 g, 108 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se trató con carbonato potásico (23,9 g, 173 mmol), después, con 3-bromoprop-1-ino (80 % p/p en tolueno, 14,0 ml, 130 mmol) y la mezcla resultante de color pardo se agitó a esta temperatura durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo que cristalizó rápidamente. Este resto se trituró con Et₂O para dar 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (13,8 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. Los licores madre se concentraron al vacío. Una segunda trituración del resto obtenido con Et₂O /pentano dio 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (9,81 g, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo muy pálido. Los licores madre se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente GLOBAL al 20 % (AcOEt en hexanos)) dio 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (3,91 g, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]⁺ = 269 y 271 (1 Br)

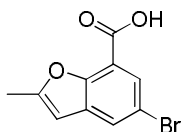
Intermedio 30: 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

Una solución de 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (17,6 g, 65,4 mmol) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente se trató con (acetonitrilo) hexafluoroantimonato de [(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) (0,759 g, 0,981 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 23 h. Se añadió (acetonitrilo) hexafluoroantimonato de [(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) (0,100 g, 0,129 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para dar el resto A.

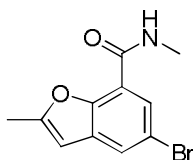
Una solución de 5-bromo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (9,80 g, 36,4 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente se trató con (acetonitrilo) hexafluoroantimonato de [(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) (0,422 g, 0,546 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 23 h. Se añadió (acetonitrilo) hexafluoroantimonato de [(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) (0,100 g, 0,129 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para dar el resto B.

Los restos A y B se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 330 g, gradiente GLOBAL al 20 %, AcOEt en hexanos) para dar 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (17,0 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco.

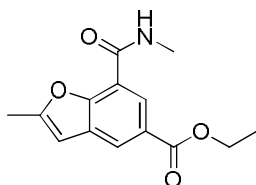
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,26 min, [M+H]⁺ = 269 y 271 (1 Br)

Intermedio 31: ácido 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxílico

Un matraz se cargó con 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (17,0 g, 63,2 mmol), después se añadió THF (120 ml) seguido de MeOH (20 ml). Después, la solución se trató a temperatura ambiente con hidróxido sódico (2 N en agua, 45 ml, 90 mmol) y la mezcla resultante de color amarillo se agitó a esta temperatura durante 2 h, después la mayoría del disolvente se retiró al vacío. El resto se disolvió en agua (100 ml) y la solución se trató con HCl (2 N en agua, 45 ml, 90 mmol). Después de 5 min, el sólido de color blanco formado se retiró por filtración, se aclaró con agua y se secó en vacío doméstico a 40 °C durante 16 h para dar ácido 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxílico (16,92 g, 105 %) en forma de un sólido de color blanco. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar ácido 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxílico (0,443 g, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]⁺ =255 y 257 (1 Br)

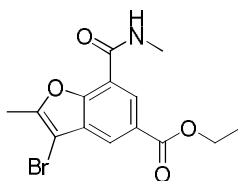
Intermedio 32: 5-Bromo-N,2-dimetilbenzofuran-7-carboxamida

Una suspensión de ácido 5-bromo-2-metilbenzofuran-7-carboxílico (16,1 g, 63,2 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se trató con DMF (0,400 ml, 5,17 mmol), después gota a gota con cloruro de oxalilo (11,1 ml, 126 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. De nuevo, se añadió DMF (0,400 ml, 5,17 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11 mmol). Después de otra 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con tolueno, después se secó al vacío antes de disolverse en DCM (200 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C, después se trató con DIPEA (16,6 ml, 95,0 mmol), después metanamina (2 N en THF, 63,2 ml, 126 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura, después se disolvió con DCM y se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-N,2-dimetilbenzofuran-7-carboxamida (17,35 g, 102 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,03 min, [M+H]⁺ =268 y 270 (1 Br)

Intermedio 33: 2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo

Una solución de 5-bromo-N,2-dimetilbenzofuran-7-carboxamida (7,00 g, 26,1 mmol) en DMF (50 ml) y EtOH (50 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (10,9 ml, 78 mmol), y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno, después se trató con Xantphos (1,5 g, 2,6 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,59 g, 2,6 mmol). La mezcla resultante se purgó sobre monóxido de carbono, después se ajustó un globo lleno de monóxido de carbono y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio 2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (5,6 g, 82 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,96 min, [M+H]⁺ = 262

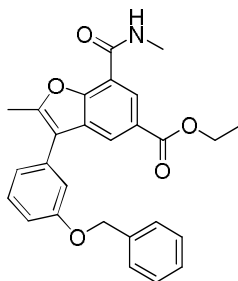
Intermedio 34: 3-bromo-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo



Se añadió bromo (1,50 ml, 28,3 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (7,40 g, 28,3 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura en nitrógeno durante 16 h. Se añadió bromo (0,20 ml, 3,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución acuosa al 10 % p/p de tiosulfato sódico (200 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 20 min, después se diluyó con DCM (100 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 3-bromo-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (9,3 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,11 min, $[M+H]^+ = 340$ y 342 (1 Br)

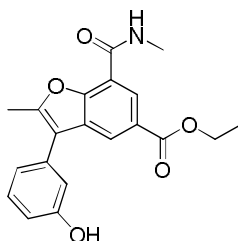
Intermedio 35: 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo



Una solución de 3-bromo-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (140 mg, 0,412 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con ácido (3-(benciloxi)fenil)borónico (113 mg, 0,494 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (14,8 mg, 0,040 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,24 mg, 0,0410 mmol) y K_2CO_3 (171 mg, 1,23 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura en nitrógeno durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (90 mg, 49 %) en forma de una goma de color pardo oscuro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,44 min, $[M+H]^+ = 444$

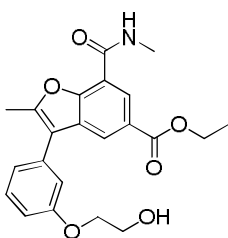
Intermedio 36: 3-(3-(hidroxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo



Se disolvió 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (90 mg, 0,20 mmol) en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en un H-Cube sobre un cartucho de Pd/C a 7 Mpa (70 bar) y a 50 °C, usando la máquina en bucle de modo que, de nuevo, se añadió el eluyente al matraz de alimentación. Después de 4 h, la máquina se lavó a través de MeOH y el eluyente combinado se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido. Este resto se repartió entre DCM y una solución acuosa 0,5 N de HCl y las capas se separaron. La fase orgánica se secó usando un separador de fase y se concentró al vacío para dar 3-(3-(hidroxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (0,35 g, 88 %) en forma de un sólido de color rosa pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,07 min, $[M+H]^+ = 354$

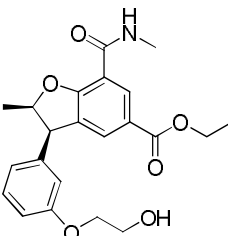
Intermedio 37: 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo



Una solución de 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (0,35 g, 0,99 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 1,3-dioxolan-2-ona (0,174 g, 1,98 mmol) y K_2CO_3 (0,274 g, 1,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar una goma de color amarillo pálido. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (0,32 g, 81 %) en forma de una goma de color amarillo pálido.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,05 min, $[M+H]^+ = 398$

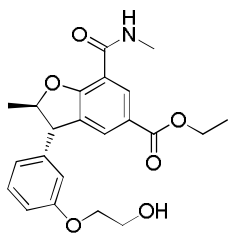
Intermedio 38: 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (cis)-etilo



Se disolvió 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,503 mmol) en MeOH (100 ml) con calentamiento, después la solución se enfrió y se hidrogenó en un H-Cube a 7 Mpa (70 bar) y a 70 °C que eluyó a 1 ml/min durante 6 h. El eluyente se evaporó al vacío para dar 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*R**)-etilo (181 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

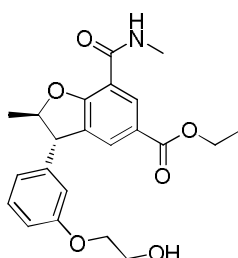
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,98 min, $[M+H]^+ = 400$

Intermedio 39: 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo



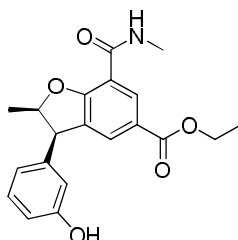
Una solución de 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*R**)-etilo (45 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con DBU (0,051 ml, 0,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*S**)-etilo (19 mg, 42 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,00 min, $[M+H]^+ = 400$

Intermedio 39 (procedimiento alternativo): 3-(3-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo



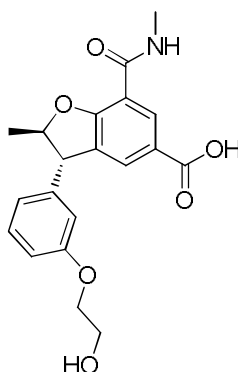
Una solución de 3-(3-hidroxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de etilo (90 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (70,0 mg, 0,506 mmol) y 1,3-dioxolan-2-ona (66,9 mg, 0,760 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y aún se dejó en reposo durante 60 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*S**)-etilo (13 mg, 13 %). CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,02 min, $[M+H]^+ = 400$

10 **Intermedio 40: 3-(3-hidroxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (cis)-etilo**



Una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (90 mg, 0,20 mmol) en EtOH (30 ml) se hidrogenó en un H-Cube sobre un cartucho de Pd/C a 7 MPa (70 bar) y 50 °C, usando la máquina en un bucle, de modo que el eluyente se añadió de nuevo en el matraz de alimentación. Después de 4 h, la máquina se lavó a través de MeOH y el eluyente combinado se concentró al vacío para dar 3-(3-hidroxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*R**)-etilo (75 mg, 104 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, $[M+H]^+ = 356$

20 **Intermedio 41: ácido (trans)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico**

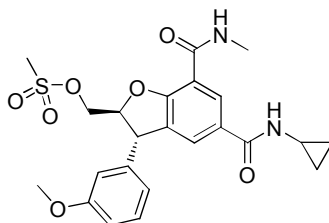


Una solución de 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2*R**,3*S**)-etilo (120 mg, 0,150 mmol) en EtOH (1,5 ml) a temperatura ambiente, se trató con NaOH (2 N en agua, 0,075 ml, 0,15 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 3 h, después de que se añadiera EtOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con NaOH (2 N en agua, 0,075 ml, 0,150 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió EtOH (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se trató con NaOH (2 N en agua, 0,150 ml, 0,300 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en agua (3 ml) y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl a pH 3 y el precipitado formado se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto obtenido de la extracción se combinó con el precipitado para dar ácido (trans)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-

(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (67 mg, 60 %), en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,81 min, $[M+H]^+ = 372$

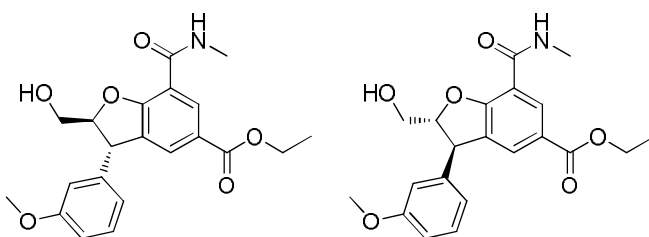
5 **Intermedio 42: metanosulfonato de ((trans)-5-(ciclopropilcarbamoil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo**



Una solución de (2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (80 mg, 0,20 mmol) y Et₃N (0,042 ml, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con MsCl (0,024 ml, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se lavó con agua (5 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar metanosulfonato de ((trans)-5-(ciclopropilcarbamoil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (90 mg, 94 %) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, $[M+H]^+ = 475$

15 **Intermedio 43: 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo**



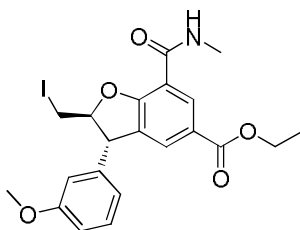
Se purificaron 3,9 g de 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (trans)-etilo por cromatografía quiral para entregar los dos enantiómeros:

- 20 - Procedimiento analítico: Aproximadamente se disolvieron 0,5 mg de material en EtOH al 50 % en heptano (1 ml). Inyección: Se inyectaron 20 ul de solución en la columna, que eluyó con EtOH al 40 % (+isopropilamina al 0,2 %) en heptano, caudal = 1,0 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralpak IC.
- 25 - Procedimiento preparativo: Aproximadamente se disolvieron 250 mg de material en EtOH (2 ml, con calentamiento). Inyecciones (18 en total); se inyectaron 2 ml de la solución en la columna, que eluyó con EtOH al 40 % (+isopropilamina al 0,2 %) en heptano (+isopropilamina al 0,2 %), flujo = 30 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak IC (5 um)

Esta purificación dio 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo (1,47 g, 75 %) como el enantiómero que se ejecutó rápido y 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2R,3R)-etilo (1,38 g, 71 %) en forma del enantiómero que se ejecutó lento.

30 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,00 min, $[M+H]^+ = 386$

Intermedio 44: 2-(yodometil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo

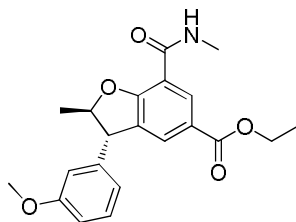


35 Una solución de yodo (1,26 g, 4,96 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente se trató con 1H-imidazol (0,519 g, 7,63 mmol) y trifetilfosfina (1,30 g, 4,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min.

Después, se añadió 2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo (1,47 g, 3,81 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se lavó con agua (30 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente: EtOAc al 0-60 % en ciclohexano) dio 2-(yodometil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo (1,5 g, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,28 min, $[M+H]^+ = 496$

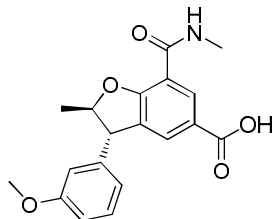
Intermedio 45: 3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2R,3S)-etilo



Una solución de 2-(yodometil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2S,3S)-etilo (1,4 g, 2,8 mmol) en EtOAc (50 ml) y MeOH (50 ml) se trató con Et_3N (0,394 ml, 2,83 mmol) y la solución resultante se hidrogenó en un H-cube a presión atmosférica que eluyó a 1 ml/min. El eluyente se concentró al vacío y el resto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) para dar 3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2R,3S)-etilo (0,95 g, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,21 min, $[M+H]^+ = 370$

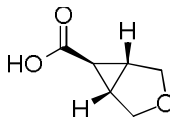
Intermedio 46: ácido (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico



Una solución de 3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2R,3S)-etilo (0,90 g, 2,4 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución acuosa 2 N de NaOH (5,0 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en agua (10 ml), y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl (pH 2) y después se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar ácido (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (750 mg, 90 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,69 min, $[M+H]^+ = 342$

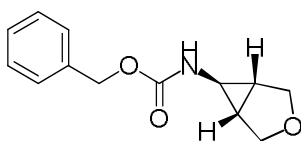
Intermedio 47: ácido (1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio (751 mg, 31,4 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6R)-etilo (1,00 g, 6,27 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Pharmablock) en agua (10 ml), THF (10 ml) y MeOH (10 ml). La suspensión resultante se agitó 3 h a esta temperatura, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en una cantidad mínima de agua y se trató con ácido clorhídrico (5 ml, 25 % p/p en agua). La fase acuosa se extrajo 4 veces con MeOH/DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre a frita hidrófoba, se concentraron al vacío, para dar ácido (1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (750 mg, 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (s, 1 H) 3,80 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 3,62 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,00 - 2,15 (m, 2 H) 1,32 (t, J = 3,1 Hz, 1 H)

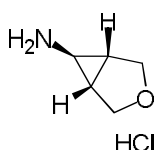
Intermedio 48: (1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-ilcarbamoilato de bencilo



Una solución de ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (340 mg, 2,65 mmol) en tolueno (12 ml) a temperatura ambiente se trató con NEt₃ (1,11 ml, 7,96 mmol), fosforazidato de difenilo (0,686 ml, 3,18 mmol) y alcohol bencílico (0,552 ml, 5,31 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó y el resto se purificó por cromatografía en una columna de sílice de 25 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de bencilo (460 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 CLEM (Fórmico): Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ = 234,3.

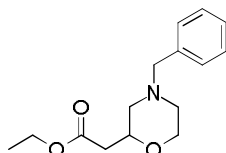
Intermedio 49: (1*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato



Se disolvió (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de bencilo (460 mg, 1,97 mmol) en EtOH (20 ml) y la reacción se hidrogenó usando un H-cube (configuraciones: temperatura ambiente, 0,1 MPa (1 bar), 1 ml/min caudal) y CatCart 30 de Pd al 10 %/C como el catalizador. La reacción se cicló a través del H-Cube durante 1,5 h antes de acidificarse la mezcla con HCl (acuoso 7 M, 1,33 ml, 9,86 mmol) y evaporarse al vacío para producir un sólido oleoso. El sólido se secó al vacío durante 2 días para producir el producto deseado (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (262 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (s a, 3 H) 3,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 3,59 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,24 (t, J = 2,3 Hz, 1 H) 2,07 (t, J = 2,6 Hz, 2 H).

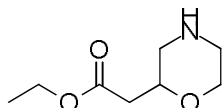
Intermedio 50: 2-(4-bencilmorfolin-2-il)acetato de (+/-)-etilo



Una mezcla de 2-(bencilamino)etanol (6,57 ml, 46,3 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) y NEt₃ (6,45 ml, 46,3 mmol) en agua (40 ml) se calentó a 105 °C. Se añadió gota a gota 4-bromobut-3-enoato de (*E*)-etilo (8,50 ml, 49,4 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Fluorochem) y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico (solución 2 N en agua, 10 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar ~11 g de un aceite de color pardo. Este se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho de Biotage SNAP de 340 g, que eluyó con acetato de etilo al 5-50 %/ciclohexano). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (4,17 g, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]⁺ = 264,2.

Intermedio 51: 2-(morfolin-2-il)acetato de (+/-)-etilo



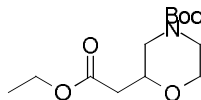
35 A una solución de 2-(4-bencilmorfolin-2-il)acetato de etilo (3,15 g, 12,0 mmol) en EtOH (70 ml) se le añadió formiato amónico (3,77 g, 59,8 mmol) y Pd al 10 %/C (3,82 g, 35,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 16 h.

40 De manera separada, a una solución de 2-(4-bencilmorfolin-2-il)acetato de etilo (375 mg, 1,42 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió formiato amónico (449 mg, 7,12 mmol) y Pd al 10 %/C (555 mg, 5,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 16 h.

Las dos mezclas de reacción se combinaron y se filtraron a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-(morfolin-2-il)acetato de etilo (2,45 g) en forma de un sólido gomoso de color blanquecino que se usó como tal en las reacciones posteriores.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,67 - 3,82 (m, 2 H) 3,46 (td, J = 11,3, 2,8 Hz, 1 H) 2,87 (d a, J = 12,2 Hz, 1 H) 2,75 (d a, J = 12,5 Hz, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,34 (dd, J = 15,7, 8,6 Hz, 1 H) 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)

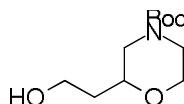
Intermedio 52: 2-(2-etoxi-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



10 A una solución de 2-(morfolin-2-il)acetato de etilo (2,45 g, 14,1 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió Et₃N (3,94 ml, 28,3 mmol), Boc-anhídrido (4,93 ml, 21,2 mmol) y DMAP (0,086 g, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en N₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa 1 N de HCl. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y después se concentró al vacío para dar 2-(2-etoxi-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo (3,03 g, 85 %) en forma de un aceite de color naranja.

15 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,95 (dt, J = 13,0, 1,9 Hz, 1 H) 3,71 - 3,87 (m, 3 H) 3,49 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1 H) 2,86 - 3,00 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,49 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)

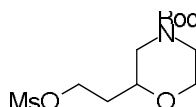
Intermedio 53: 2-(2-hidroxietil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



20 Se disolvió 2-(2-etoxi-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 10 mmol) en THF (50 ml) y se añadió LiBH₄ (0,893 g, 41,0 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), después se agitó durante 1 h y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar 2-(2-hidroxietil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 93 %) en forma de una goma incolora.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,74 - 4,02 (m, 5 H) 3,44 - 3,65 (m, 2 H) 2,84 - 3,01 (m, 1 H) 2,56 - 2,76 (m, 1 H) 1,63 - 1,83 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H)

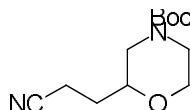
Intermedio 54: 2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



30 Se añadió MsCl (0,815 ml, 10,5 mmol) a una solución de 2-(2-hidroxietil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 9,5 mmol) y Et₃N (1,458 ml, 10,46 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para dar 2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 102 %) en forma de una goma de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,30 - 4,44 (m, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 3 H) 3,45 - 3,57 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 2,56 - 2,72 (m, 1 H) 1,78 - 1,98 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H)

Intermedio 55: 2-(2-cianoetil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



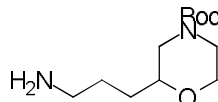
40 Se disolvió 2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,7 mmol) en DMSO (30 ml), después se añadieron KI (1,61 g, 9,70 mmol) y KCN (0,947 g, 14,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante de color pardo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron al vacío y el aceite resultante se purificó sobre una columna de sílice de 50 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto (visualizado por ninhidrina) se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-(2-cianoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,42 g, 61 %) en forma de un aceite

45

incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,80 - 4,00 (m, 3 H) 3,39 - 3,58 (m, 2 H) 2,83 - 3,01 (m, 1 H) 2,56 - 2,71 (m, 1 H) 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,69 - 1,87 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H)

Intermedio 56: 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



5

Se disolvió 2-(2-cianoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 5,83 mmol) en THF (20 ml) y se añadió borano.THF (1 M en THF, 23,30 ml, 23,30 mmol), después la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después, la solución se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición cautelosa de MeOH (20 ml) (efervescente), después se evaporó al vacío. El resto se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió ácido acético (2 ml) y la solución se agitó durante 2 h, después se evaporó al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 25 g que eluyó con amoniaco metanólico 2 N al 0-15 %/DCM para dar dos componentes activos de ninhidrina principales. El componente más polar se recogió para dar 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 13 %) en forma de un aceite incoloro. El componente que se ejecutó más pronto se sospechaba que era un complejo de borano. Este se recogió se recogió y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro (0,20 g). El material se disolvió en metanol (10 ml) y una solución acuosa 2 N de NaOH (10 ml), después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío y el resto se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía en un cartucho de 10 g snap ultra, que eluyó con amoniaco metanólico 2 N al 0-20 %/DCM para dar el producto deseado adicional (100 mg)

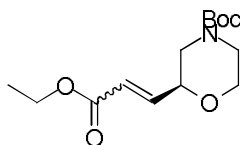
10

15

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,70 - 3,97 (m, 3 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 2,92 (t a, J = 10,8, 10,8 Hz, 1 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 2,49 - 2,66 (m, 1 H) 1,39 - 1,68 (m, 13 H).

Intermedio 57: (2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de *S*)-terc-butilo, 77:23 mezcla de isómeros de *E/Z*



25

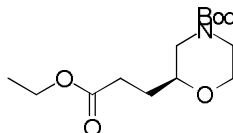
Se disolvió 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,50 g, 2,3 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Activate Scientific) en DCM (10 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,17 g, 2,76 mmol), después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó para dar un sólido incoloro – La RMN muestra la presencia del aldehído deseado. El intermedio en bruto se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (1,04 g, 2,99 mmol), después la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua, después la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 25 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,45 g, 69 %) en forma de una goma incolora y como una mezcla de isómeros *Z* y *E* que se usó en la siguiente etapa.

30

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,83 (dd, J = 15,8, 4,3 Hz, 1 H) 6,06 - 6,18 (m, 1,3 H) 5,87 (dd, J = 11,7, 1,5 Hz, 0,3 H) 4,15 - 4,30 (m, 2,6 H) 3,78 - 4,12 (m, 5,2 H) 3,51 - 3,65 (m, 1,3 H) 2,97 (t a, J = 10,6, 10,6 Hz, 1,3 H) 2,56 - 2,77 (m, 1,3 H) 1,48 (s, 11,7 H) 1,22 - 1,36 (m, 3,9 H)

Intermedio 58: 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-terc-butilo

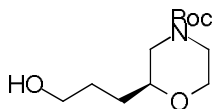


40

Se disolvió 2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,450 g, 1,58 mmol) en EtOH (50 ml) y se hidrogenó en un H-Cube en modo completo usando un cart. cat. de Pd/C en un caudal de 1 ml/min. El eluyente se evaporó al vacío para dar 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,40 g, 88 %) en forma de una goma incolora.

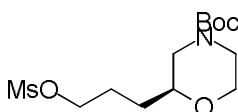
45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,14 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 3,74 - 3,98 (m, 3 H) 3,48 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1 H) 3,36 (dddd, J = 10,4, 7,8, 4,8, 2,7 Hz, 1 H) 2,92 (t a, J = 11,1, 11,1 Hz, 1 H) 2,60 (t a, J = 9,5, 9,5 Hz, 1 H) 2,35 - 2,53 (m, 2 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)

Intermedio 59: 2-(3-hidroxipropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

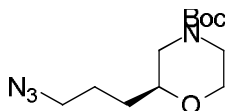
Se añadió LiBH₄ (0,121 g, 5,57 mmol) a una solución de 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,40 g, 1,39 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 16 h, dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición muy cautelosa de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar 2-(3-hidroxipropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,30 g, 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 - 3,99 (m, 3 H) 3,58 - 3,69 (m, 2 H) 3,49 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1 H) 3,30 - 3,40 (m, 1 H) 2,91 (t a, J = 10,8, 10,8 Hz, 1 H) 2,49 - 2,68 (m, 1 H) 2,16 - 2,40 (m, 1 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H)

Intermedio 60: 2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

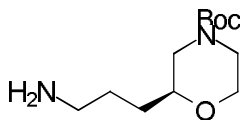
Se disolvió 2-(3-hidroxipropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,30 g, 1,22 mmol) en DCM (10 ml) y se añadieron Et₃N (0,256 ml, 1,83 mmol) y Ms-Cl (0,124 ml, 1,59 mmol). La solución se agitó durante 2 h, después se lavó con agua y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar 2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,39 g, 99 %) que se usó en la siguiente etapa de forma inmediata.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,20 - 4,33 (m, 2 H) 3,76 - 3,97 (m, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,30 - 3,41 (m, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 2,84 - 2,97 (m, 1 H) 2,53 - 2,67 (m, 1 H) 1,78 - 2,01 (m, 2 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H)

Intermedio 61: 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

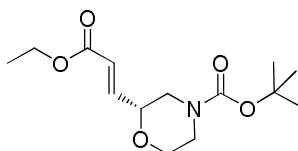
Se disolvió 2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,39 g, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió azida sódica (0,235 g, 3,62 mmol), después la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (300 mg, 92 %) en forma de una goma incolora. El producto en bruto se llevó a cabo en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,74 - 3,99 (m, 3 H) 3,49 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1 H) 3,24 - 3,40 (m, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 2,49 - 2,68 (m, 1 H) 1,61 - 1,85 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 11 H)

Intermedio 62: 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvió 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (300 mg, 1,11 mmol) en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en un H-Cube a modo completo en un caudal de 1 ml/min sobre un cart. cat. de Pd/C. El eluyente se evaporó al vacío para dar 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (190 mg, 70 %) que se usó en la química posterior.

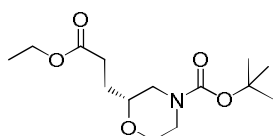
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 - 3,99 (m, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,27 - 3,40 (m, 1 H) 2,84 - 3,00 (m, 1 H) 2,73 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 1 H) 1,38 - 1,67 (m, 13 H)

Intermedio 63: 2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de (R,E)-terc-butilo

Se disolvió 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (5,0 g, 23 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, AOK Chem) en DCM (10 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,7 g, 27,6 mmol), después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite incoloro. La RMN mostro la presencia del aldehído deseado. El intermedio en bruto se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (10,4 g, 29,9 mmol), después la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua, después la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 25 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo (1,9 g, 29 %) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,84 (dd, *J* = 15,9, 4,2 Hz, 1 H) 6,02 - 6,24 (m, 1 H) 4,15 - 4,34 (m, 2 H) 4,02 - 4,12 (m, 1 H) 3,80 - 3,99 (m, 2 H) 3,49 - 3,67 (m, 1 H) 2,98 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H) 2,70 (s a, 1 H) 1,49 (s, 9 H) 1,26 - 1,36 (m, 4 H)

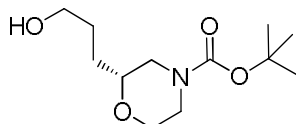
15 **Intermedio 64: 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**



Se disolvió 2-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo (1,8 g, 6,3 mmol) en EtOH (60 ml) y se hidrogenó en un H-Cube a modo completo en un caudal de 1 ml/min sobre un cart. cat. de Pd/C. El eluyente se evaporó al vacío para dar 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,7 g, 94 %) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 - 3,95 (m, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,26 - 3,40 (m, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,44 (spt, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,44 - 1,48 (m, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

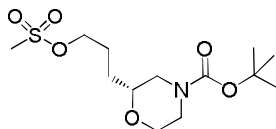
25 **Intermedio 65: 2-(3-hidroxiopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**



Se añadió LiBH₄ (0,121 g, 5,57 mmol) a una solución de 2-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,400 g, 1,39 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 16 h, se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición muy cautelosa de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporó al vacío para dar 2-(3-hidroxiopropil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,30 g, 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 5,32 (s, 1 H) 3,88 (s a, 3 H) 3,75 - 3,80 (m, 1 H) 3,67 (d a, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 3,53 (td, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 1 H) 2,57 - 2,68 (m, 1 H) 1,71 (c, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H)

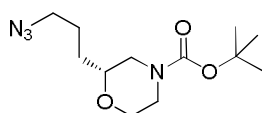
35 **Intermedio 66: 2-(3-(metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**



Se disolvió 2-(3-hidroxiopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,34 g, 5,46 mmol) en DCM (10 ml) y se añadieron Et₃N (1,14 ml, 8,19 mmol) y MsCl (0,553 ml, 7,10 mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se lavó con agua y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. Este se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g, que eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,22 g, 69 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 4,21 - 4,35 (m, 2 H) 3,76 - 3,95 (m, 3 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 2,84 - 2,97 (m, 1 H) 2,55 - 2,66 (m, 1 H) 1,91 - 2,02 (m, 1 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 1,52 - 1,65 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H)

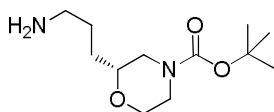
45 **Intermedio 67: 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**



Se disolvió 2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1,2 g, 3,7 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió azida sódica (0,724 g, 11,1 mmol), después la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0,96 g, 96 %) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,12 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H) 3,74 - 3,97 (m, 3 H) 3,49 (td, *J* = 11,7, 2,8 Hz, 1 H) 3,20 - 3,41 (m, 2 H) 2,89 - 2,95 (m, 1 H) 2,59 (s a, 1 H) 1,60 - 1,85 (m, 2 H) 1,49 - 1,56 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H)

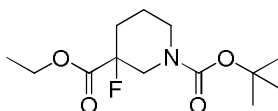
Intermedio 68: 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



Se disolvió 2-(3-azidopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0,96 g, 3,5 mmol) en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en el H-Cube a modo completo en un caudal de 1 ml/min caudal sobre un cart. cat. de Pd/C. El eluyente se evaporó al vacío para dar 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0,81 g, 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,70 - 4,00 (m, 3H), 3,41 - 3,56 (m, 1H), 3,23 - 3,40 (m, 2H), 2,79 - 3,12 (m, 2H), 2,47 - 2,69 (m, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 1H), 1,25 - 1,72 (m, 12H).

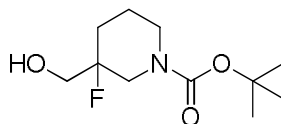
Intermedio 69: 3-etilo 3-fluoropiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo



Se añadió gota a gota 3-etil piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (5,0 g, 19 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en THF (20 ml) a una solución de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1 N en THF, 38,9 ml, 38,9 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, después la solución se dejó calentar a -20 °C durante 1 h, después se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (12,2 g, 38,9 mmol) en THF (30 ml), después la mezcla se agitó durante 2 h, dejándose calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH (100 ml) y salmuera, después se secó y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en DCM y se cargó en una columna sobre gel de sílice de 50 g, después que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano para dar 3-etil 3-fluoropiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3,5 g, 65 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,27 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H) 3,17 - 3,44 (m, 1 H) 2,70 - 2,92 (m, 1 H) 1,98 - 2,21 (m, 2 H) 1,78 - 1,96 (m, 2 H) 1,60 - 1,72 (m, 2 H) 1,45 - 1,51 (m, 9 H) 1,33 (s, 3 H)

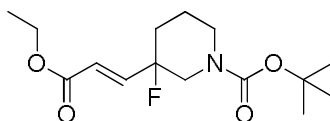
Intermedio 70: 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió 3-etil 3-fluoropiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3,50 g, 12,7 mmol) en THF (50 ml) y se añadió LiBH₄ (0,831 g, 38,1 mmol), después la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), inicialmente de manera muy cautelosa, gota a gota, después la mezcla se agitó durante 20 min antes de la extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

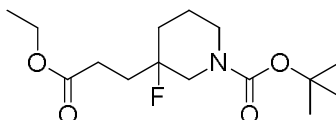
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,54 - 3,74 (m, 3 H) 1,92 (s a, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 1,58 - 1,62 (m, 1 H) 1,51 - 1,57 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H)

Intermedio 71: 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo



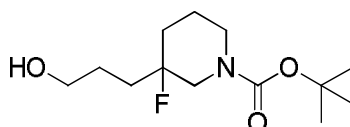
- Se disolvió 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 9,4 mmol) en DCM (60 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,80 g, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se decantó en un matraz seco, limpio. Se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (4,93 g, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h, después se lavó con agua y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El resto se purificó sobre una columna de sílice de 50 g, que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (2,2 g, 77 %) en forma de un aceite incoloro.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,89 (dd, J = 19,4, 15,8 Hz, 1H) 6,15 (d, J = 15,9 Hz, 1H) 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 3,76 - 4,13 (m, 2H) 3,01 - 3,29 (m, 1H) 2,90 - 3,01 (m, 1H) 1,63 - 2,01 (m, 4H) 1,54 - 1,62 (m, 1H) 1,45 - 1,52 (m, 10H) 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Intermedio 72: 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



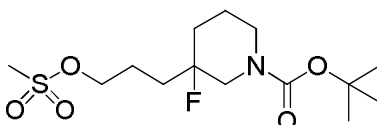
- Se disolvió 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (2,00 g, 6,64 mmol) en EtOH (50 ml) y se hidrogenó sobre Pd al 5 %/C a presión atmosférica durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite en nitrógeno y el filtrado se evaporó al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro. La RMN mostró una cantidad significativa del material de partida restante, por tanto, el producto en bruto se disolvió en EtOH (50 ml) y se hidrógeno en el H-Cube a modo completo sobre un cartucho Pd/C. El eluyente se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro. La RMN mostró algo de material de partida restante y la solución se hidrogenó en el H-Cube de nuevo, después el eluyente se evaporó al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 99 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,14 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 3,70 - 3,99 (m, 2H) 2,91 - 3,24 (m, 2H) 2,47 (t, J = 7,9 Hz, 2H) 1,71 - 2,04 (m, 4H) 1,42 - 1,66 (m, 11H) 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermedio 73: 3-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- Se añadió LiBH₄ (0,431 g, 19,78 mmol) a una solución de 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 6,6 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h, después se inactivó inicialmente, mediante la adición gota a gota muy cuidadosamente de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro. Este se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 50 g, después que eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano y después, las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 3-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,59 - 3,93 (m, 4 H) 2,93 - 3,17 (m, 2H) 1,86 - 2,01 (m, 1H) 1,48 - 1,85 (m, 9H) 1,43 - 1,48 (m, 9H)

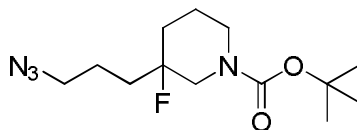
Intermedio 74: 3-fluoro-3-(3-((metilsulfonyl)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- Se disolvió 3-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 6,1 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió Et₃N (1,28 ml, 9,18 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se lavó con agua (20 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar el producto (2,5 g, 120 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,20 - 4,32 (m, 2H) 3,70 - 3,97 (m, 2H) 3,07 - 3,19 (m, 1H) 2,97 - 3,06 (m, 4H) 1,86

- 2,00 (m, 3H) 1,58 - 1,85 (m, 4H) 1,49 - 1,57 (m, 1H) 1,46 (s, 9H).

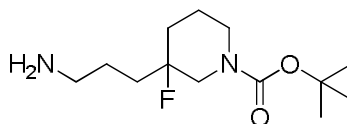
Intermedio 75: 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 Se disolvió 3-fluoro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 7,4 mmol) en DMF (30 ml), después se añadió azida sódica (0,958 g, 14,7 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron y se evaporaron al vacío para dar 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 133 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,75 (dt, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 2H) 3,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H) 2,97 - 3,06 (m, 2H) 1,86 - 2,00 (m, 1H) 1,58 - 1,85 (m, 6H) 1,43 - 1,57 (m, 10H).

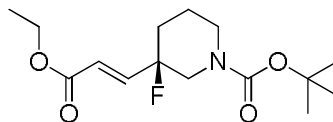
Intermedio 76: 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Se disolvió 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 5,9 mmol) en EtOH (60 ml) y se hidrogenó en un H-Cube a modo completo sobre un cart. cat. de Pd/C . El eluyente se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 25 g, que eluyó después que con amoniaco metanólico 2 N al 0-20 %/DCM para dar 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 - 4,03 (m, 2H) 2,90 - 3,13 (m, 2H) 2,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H) 1,87 - 1,98 (m, 1H) 1,72 - 1,87 (m, 1H) 1,33 - 1,69 (m, 17H).

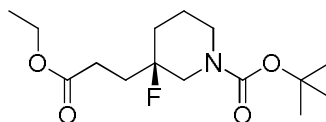
Intermedio 77: 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo



25 Se disolvió 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (10 g, 43 mmol, preparación descrita en la bibliografía: *Org. Process Res. Dev.* 2015, 19, 7, 865-871) en DCM (60 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (23,6 g, 55,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se decantó en un matraz seco, limpio. Se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (19,4 g, 55,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se lavó con agua. La capa orgánica después se secó y se concentró al vacío. El resto obtenido se purificó sobre una columna de sílice de 50 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo (10,5 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

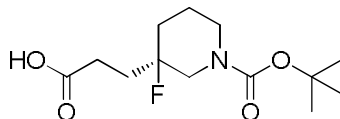
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,89 (dd, *J* = 19,6, 15,7 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 3,80 - 4,10 (m, 2 H) 2,86 - 3,25 (m, 2 H) 1,52 - 2,04 (m, 4 H) 1,46 (s, 9 H) 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H)

Intermedio 78: 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



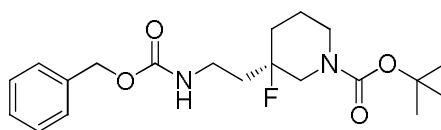
35 Se disolvió 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R,E*)-*terc*-butilo (10 g, 33 mmol) en EtOH (100 ml) y se añadió a Pd al 5 %-C (2 g, 18,79 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante 6 h, dando la absorción esperada de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® en nitrógeno y el filtrado se evaporó al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (9,5 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 3,66 - 4,01 (m, 2 H) 2,88 - 3,23 (m, 2 H) 2,47 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H) 1,84 - 2,12 (m, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 1,47 - 1,71 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,21 - 1,32 (m, 3 H)

Intermedio 79: ácido (R)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-3-il)propanoico

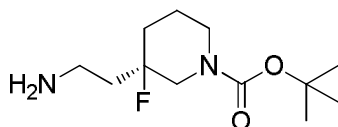
Se disolvió 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,60 g, 31,6 mmol) en EtOH (50 ml) y se añadió NaOH (2 N en agua, 47,5 ml, 95,0 mmol), después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el resto se repartió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de HCl a pH ~2, después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), después se secó y se evaporó al vacío para dar ácido (R)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-3-il)propanoico (8,6 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,76 (dt, J = 13,4, 4,2 Hz, 1 H) 3,06 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2 H) 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 1,88 - 1,97 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 2 H) 1,51 - 1,60 (m, 2 H) 1,45 - 1,50 (m, 9 H)

Intermedio 80: 3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

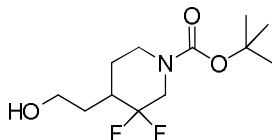
Se añadió fosforazidato de difenilo (8,08 ml, 37,5 mmol) a una mezcla de ácido (R)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-3-il)propanoico (8,6 g, 31 mmol) y Et₃N (13 ml, 94 mmol) en tolueno (50 ml), después la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió alcohol bencilico (6,50 ml, 62,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml), la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 340 g que eluyó con EtOAc al 0-50%/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,9 g, 75 %) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, 393 K, DMSO-d₆) δ ppm 7,25 - 7,43 (m, 5H) 6,69 (s a, 1H) 5,05 (s, 2H) 3,74 - 3,82 (m, 1H) 3,70 (dt, J = 13,1, 4,2 Hz, 1 H) 3,16 - 3,24 (m, 2H) 3,01 - 3,15 (m, 1H) 2,90 - 3,00 (m, 1H) 1,75 - 1,90 (m, 3H) 1,56 - 1,74 (m, 2H) 1,40 - 1,54 (m, 10H).

Intermedio 81: 3-(2-aminoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se disolvió 3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,9 g, 23 mmol) en EtOH (100 ml) y se añadió a Pd al 5 %/C (2 g) al vacío, después se hidrogenó a presión atmosférica sobre 60 h. La mezcla se filtró a través de Celite en nitrógeno y el filtrado se evaporó al vacío para dar 3-(2-aminoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (6,0 g, 104 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,80 (ddd, J = 13,7, 9,8, 1,5 Hz, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 3,01 - 3,13 (m, 1 H) 2,90 - 2,99 (m, 1 H) 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H) 1,80 - 1,87 (m, 1 H) 1,66 - 1,76 (m, 3 H) 1,56 - 1,64 (m, 1 H) 1,46 - 1,53 (m, 1 H) 1,43 (s, 9 H)

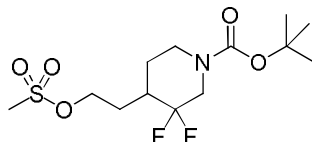
Intermedio 82: 3,3-difluoro-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (±)-terc-butilo

A una solución agitada de ácido (±)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)acético (1,99 g, 7,13 mmol, disponible en el mercado de Activate Scientific) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió en porciones (5 ml de alícuotas) de complejo borano tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 29,0 ml, 29,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15,5 h, antes de añadirse cuidadosamente MeOH (50 ml). Después de agitar durante un adicional de 20 min, la mezcla se evaporó al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de salmuera (10 ml) para ayudar a la separación de fases y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (3 x 40 ml), los extractos orgánicos

combinados se secaron pasándose a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba, el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el resto se secó al vacío para dar un aceite viscoso de color amarillo pálido; 3,3-difluoro-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (1,942 g, 103 %).

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,50 (t, J = 5,5 Hz, 1 H) 4,06 (s a, 1H) 3,89 (d a, 1 H) 3,38 – 3,54 (m, 2 H) 3,18 (s a, 1 H) 2,87 (s a, 1 H) 2,02 – 2,19 (m, 1 H) 1,79 – 1,87 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,19 – 1,34 (m, 2 H).

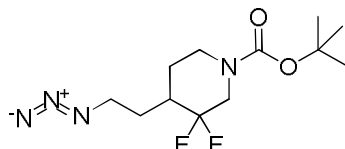
Intermedio 83: 3,3-difluoro-4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo



10 Se disolvió 3,3-difluoro-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (1,88 g, 7,10 mmol) en DCM (60 ml) y se añadieron trietilamina (1,48 ml, 10,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,719 ml, 9,23 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 h, después se lavó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasándolas a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite transparente que cristalizó para dar un sólido de color blanco; 3,3-difluoro-4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (2,467 g, 101 %)

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,23 – 4,33 (m, 2 H) 4,09 (s a, 1 H) 3,91 (d a, 1 H) 3,21 (s a, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 2,89 (s a, 1 H) 2,02 – 2,23 (m, 2 H) 1,85 (dt a, 1 H) 1,56 – 1,66 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 1,24 – 1,38 (m, 2 H).

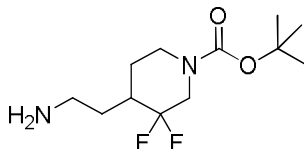
Intermedio 84: 4-(2-azidoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo



20 Se disolvió 3,3-difluoro-4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (1,33 g, 3,88 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió azida sódica (301 mg, 4,64 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a 80 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) [Nótese que se observaron 3 fases en la separación, siendo los extractos de acetato de etilo los menos densos; en la 2^a y 3^a extracciones se produjo alguna salificación de sólidos en la fase inferior y se añadió agua (aprox. ~10 ml) para ayudar con esto]. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml) [Nótese que el 2^o lavado con agua provocó la emulsificación de las capas y una solución saturada de salmuera (aproximadamente 10 ml) para ayudar a separar las fases], después luego se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido; 4-(2-azidoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (1,23 g, 109 %) que contenía aproximadamente 0,33 equivalentes de DMF.

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,08 (s a, 1 H) 3,89 (d a, 1 H) 3,36 – 3,53 (m, 2 H) 3,19 (s a, 1 H) 2,88 (s a, 1 H) 2,01 – 2,17 (m, 1 H) 1,79 – 1,94 (m, 1 H) 1,42 – 1,51 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 1,22 – 1,33 (m, 1 H).

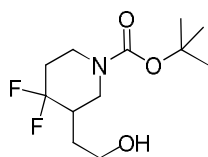
30 **Intermedio 85: 4-(2-aminoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo**



Una solución de 4-(2-azidoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo (1,22 g, 4,20 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se hidrogenó sobre un cartucho catalizador de Pd al 10 %/C usando un aparato de flujo Thales 'H-Cube' a modo completo de hidrógeno a 20 °C. El disolvente se evaporó a partir de la solución recogida al vacío para dar un aceite incoloro que mediante análisis de RMN se determinó que era una mezcla 6:5 de azida de partida a producto amina. El resto se volvió a disolver en EtOH (50 ml) y de nuevo, se hidrogenó sobre un cartucho catalizador de Pd al 10 %/C usando un aparato de flujo Thales 'H-Cube' a modo completo de hidrógeno, pero esta vez a 40 °C. El disolvente se evaporó a partir de la solución recogida al vacío para dar un aceite incoloro (982,1 mg, 88 %).

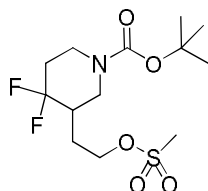
35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,06 (s a, 1 H) 3,88 (d a, 1 H) 3,16 (s a, 1 H) 2,86 (s a, 1 H) 2,50 – 2,68 (m, 2 H) 2,00 – 2,14 (m, 1 H) 1,66 – 1,82 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,17 – 1,29 (m, 2 H).

Intermedio 86: 4,4-difluoro-3-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-*tert*-butilo



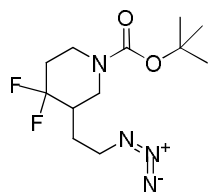
- A una solución agitada de ácido (±)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropiperidin-3-il)acético (197,0 mg, 0,705 mmol, disponible en el mercado de Activate Scientific) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió un complejo borano tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 2,8 ml, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2,5 h antes de añadir cuidadosamente MeOH (5 ml). Después de agitar durante un adicional de 10 min, la mezcla se evaporó al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (3 x 4 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para dar una goma incolora; 4,4-difluoro-3-(2-hidroxi)etilpiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (162 mg, 87 %)
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,56 (t, J = 5,0 Hz, 1 H) 3,69 (s a, 2 H) 3,42 – 3,53 (m, 2 H) 3,20 (s a, 1 H) 2,97 (s a, 1 H) 1,94 – 2,09 (m, 2 H) 1,69 – 1,92 (m, 2 H) 1,41 (s, 9 H) 1,24 – 1,32 (m, 1 H).

Intermedio 87: 4,4-difluoro-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo



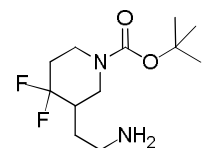
- Se disolvió 4,4-difluoro-3-(2-hidroxi)etilpiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (883 mg, 3,33 mmol) en DCM (30 ml) y se añadieron trietilamina (0,70 ml, 5,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,337 ml, 4,33 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 h, después se lavó con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasándolas a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido de color blanco; 4,4-difluoro-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (1,141 g, 100 %).
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,30 (dt, J = 6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s a, 1 H) 3,71 (d a, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 3,15 – 3,22 (m, 1 H) 2,99 (s a, 1 H) 1,81 – 2,14 (m, 4 H) 1,56 – 1,64 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H).

Intermedio 88: 3-(2-azidoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo



- Se disolvió 4,4-difluoro-3-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (1,14 g, 3,31 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió azida sódica (263 mg, 4,05 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a 80 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) [Nótese que se observaron 3 fases en la separación, siendo los extractos de acetato de etilo los menos densos]. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml), después se secaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido; 3-(2-azidoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (0,980 g, 102 %) que contenía aproximadamente 0,2 equivalentes de DMF.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,75 (s a, 1 H) 3,68 (d a, 1 H) 3,39 – 3,55 (m, 2 H) 3,20 (t a, 1 H) 2,99 (s a, 1 H) 1,77 – 2,09 (m, 4 H) 1,42 (s, 9 H) 1,36 – 1,49 (m, 1 H).

Intermedio 89: 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo

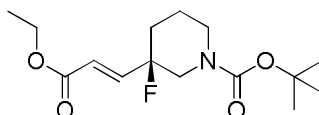


- Una solución de 3-(2-azidoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (978 mg, 3,37 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se hidrogenó sobre un cartucho catalizador de Pd al 10 %/C usando un aparato de flujo Thales 'H-Cube' a moco completo de hidrógeno a 20 °C. El disolvente se evaporó a partir de la solución recogida al vacío para dar un

aceite incoloro que mediante análisis de RMN se determinó que era una mezcla 5:4 de azida de partida a producto amina. El resto se volvió a disolver en EtOH (50 ml) y de nuevo, se hidrogenó sobre un cartucho catalizador de Pd al 10 %/C usando un aparato de flujo Thales 'H-Cube' a modo completo de hidrógeno, pero esta vez a 40 °C. El disolvente se evaporó a partir de la solución recogida al vacío para dar un aceite incoloro, 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (796,3 mg, 89 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,65 (s a, 2 H) 3,23 (s a, 1 H) 2,95 (s a, 1 H) 2,63 – 2,69 (m, 1 H) 2,52 – 2,59 (m, 1 H) 1,93 – 2,08 (m, 2 H) 1,76 – 1,91 (m, 1 H) 1,56 – 1,65 (m, 1 H) 1,47 (s a, 1H) 1,41 (s, 9 H) 1,15 – 1,27 (m, 1 H).

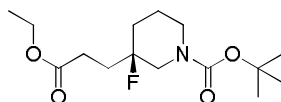
Intermedio 90: 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R,E)-*terc*-butilo



Se disolvió 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (10 g, 43 mmol, preparación descrita en la bibliografía: *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 7, 865-871)) en DCM (60 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (23,6 g, 55,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se decantó en un matraz seco, limpio. Se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (19,4 g, 55,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se lavó con agua y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El resto se purificó sobre una columna de sílice de 50 g que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R,E)-*terc*-butilo (10,5 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,89 (dd, J = 19,6, 15,7 Hz, 1 H) 6,15 (d, J = 15,7 Hz, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 3,80 - 4,10 (m, 2 H) 2,86 - 3,25 (m, 2 H) 1,52 - 2,04 (m, 4 H) 1,46 (s, 9 H) 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)

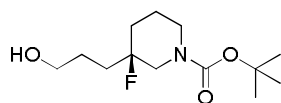
Intermedio 91: 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



Se disolvió 3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R,E)-*terc*-butilo (10 g, 33 mmol) en EtOH (100 ml) y se añadió a Pd al 5 %-C (2,0 g, 19 mmol) en atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante 6 h, dando la absorción esperada de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite en nitrógeno y el filtrado se evaporó al vacío para dar 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (9,5 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 3,66 - 4,01 (m, 2 H) 2,88 - 3,23 (m, 2 H) 2,47 (t, J = 8,1 Hz, 2 H) 1,84 - 2,12 (m, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 1,47 - 1,71 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,21 - 1,32 (m, 3 H)

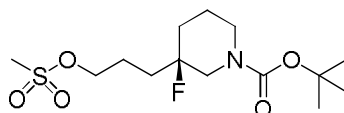
Intermedio 92: 3-fluoro-3-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



Se añadió LiBH₄ (2,05 g, 94,0 mmol) a una solución de 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (9,5 g, 31 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 48 h, después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó inicialmente mediante la adición gota a gota, muy cuidadosamente de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) (efervescencia fuerte en la adición!). La mezcla se agitó durante 20 min, se diluyó con EtOAc (100 ml) y los orgánicos combinados se separaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se disolvió en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice de 100 g, después que eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 3-fluoro-3-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (6,0 g, 73 %) que se llevó a la siguiente etapa inmediatamente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,61 - 3,93 (m, 4 H) 2,94 - 3,14 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,48 - 1,86 (m, 7 H) 1,45 (s, 9 H)

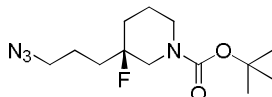
Intermedio 93: 3-fluoro-3-(3-((metilsulfonyl)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



Se disolvió 3-fluoro-3-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (6,0 g, 23 mmol) en DCM (100 ml), se añadió Et₃N (4,80 ml, 34,4 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota Ms-Cl (2,33 ml, 29,8 mmol) (exotermia!) y la mezcla se agitó durante 2 h, dejándose calentar a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar 3-fluoro-3-(3-((metilsulfonyl)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7,2 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,20 - 4,32 (m, 2 H) 3,70 - 3,96 (m, 2 H) 3,68 (s, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,00 - 3,03 (m, 3 H) 1,88 - 1,99 (m, 3 H) 1,49 - 1,83 (m, 5 H) 1,43 - 1,48 (m, 9 H)

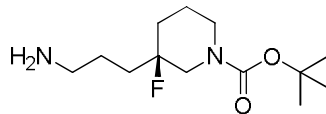
Intermedio 94: 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



Se añadió azida sódica (2,68 g, 41,2 mmol) a una solución de 3-fluoro-3-(3-((metilsulfonyl)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7,00 g, 20,6 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron al vacío para dar 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó en una columna de sílice de 100 g, después que eluyó con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto (visualizado por ninhidrina) se evaporaron al vacío para dar 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (5,2 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,69 - 3,99 (m, 2H) 3,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H) 2,96 - 3,17 (m, 2H) 1,86 - 1,98 (m, 1H) 1,58 - 1,83 (m, 6H) 1,49 - 1,58 (m, 1H) 1,47 (s, 9H).

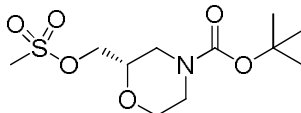
Intermedio 95: 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo



Se disolvió 3-(3-azidopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (5,00 g, 17,4 mmol) en THF (50 ml) y se añadió trifenilfosfina (5,50 g, 20,9 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se disolvió en DCM (20 ml) y se cargó en una columna de sílice de 100 g, después que eluyó con amoníaco metanoico 2 N al 0-20 %/DCM y las fracciones que contenían el producto (visualizado por ninhidrina) se evaporaron al vacío para dar 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (4,0 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 - 4,02 (m, 2 H) 2,89 - 3,12 (m, 2 H) 2,72 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 1,72 - 1,85 (m, 1 H) 1,48 - 1,70 (m, 6 H) 1,46 (s, 9 H)

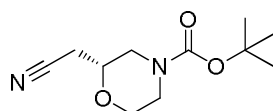
Intermedio 96: 2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo



Se agitaron 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (disponible en el mercado de, por ejemplo, Activate Scientific) (3,00 g, 13,8 mmol) y trietilamina (3,85 ml, 27,6 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. Se añadió en porciones Mesil-Cl (1,614 ml, 20,71 mmol) durante 5 min y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción después se diluyó con DCM adicional y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar 2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (4,242 g, 104 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en bruto en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,13 - 4,35 (m, 2 H) 3,76 - 3,95 (m, 2 H) 3,71 (d a, *J* = 13,2 Hz, 1 H) 3,62 (ddt a, *J* = 10,6, 5,9, 3,1, 3,1 Hz, 1 H) 3,43 (td, *J* = 11,6, 2,7 Hz, 1 H) 3,14 - 3,31 (m, 3 H) 2,62 - 2,99 (m, 2 H) 1,31 - 1,52 (m, 9 H).

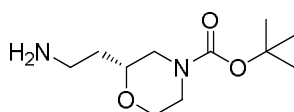
Intermedio 97: 2-(cianometil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



Se agitaron 2-((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (4,2 g, 14 mmol), KCN (0,972 g, 14,9 mmol) y KI (3,54 g, 21,3 mmol) a 100 °C en DMSO (30 ml) durante 4 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío hasta un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó usando una cromatografía ultrarrápida SP4, usando una columna de Si de SNAP de 50 g y que eluyó con EtOAc al 0-50 %:ciclohexano para dar 2-(cianometil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (2,393 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,85 (dd a, *J* = 11,5, 2,2 Hz, 2 H) 3,70 (d a, *J* = 13,2 Hz, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,44 (td, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1 H) 2,79 - 2,93 (m, 2 H) 2,67 - 2,79 (m, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 1 H) 1,41 (s, 9 H).

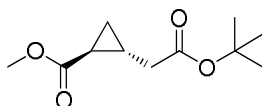
Intermedio 98: 2-(2-aminoetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



Se recogió 2-(cianometil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (2,39 g, 10,6 mmol) en THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente, se añadió un complejo borano tetrahidrofurano (1 M en THF, 15,84 ml, 15,84 mmol) durante 10 min y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de MeOH hasta que toda la efervescencia se había detenido. La reacción se concentró al vacío y el resto se disolvió en MeOH y la solución resultante se trató con NaOH 1 M (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, dio como resultado un precipitado. La reacción se concentró al vacío para retirar el MeOH y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente usando una cromatografía ultrarrápida SP4, usando una columna de Si de SNAP de 50 g y que eluyó con NH₃ 2 N al 0-8 % en MeOH:DCM para dar 2-(2-aminoetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (965 mg, 40 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,56 - 3,90 (m, 3 H) 3,23 - 3,46 (m, 2 H) 2,01 - 3,11 (obs m, 6 H) 1,28 - 1,62 (m, 11 H).

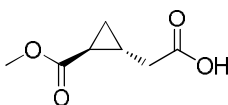
Intermedio 99: 2-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo



Una solución de diisopropilamina (6,27 ml, 44,0 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C en nitrógeno se trató con *n*-butyllitio (1,6 N en hexanos, 27,5 ml, 44,0 mmol). Después de 5 min, la mezcla se calentó usando un baño de hielo y se agitó a 0 °C durante 30 min antes de enfriarse de nuevo a -78 °C y se trató con acetato de *tert*-butil (5,90 ml, 44,0 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de color amarillo se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se trató con 4-bromobut-2-enoato de (*E*)-metilo (4,70 ml, 40 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de color amarillo se agitó a esta temperatura durante 2,5 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente de GLOBAL al 40 % (AcOEt en hexanos)) dio 2-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (6,95 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,69 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,47 (s, 9H) 1,22-1,32 (m, 1H), 0,75-0,87 (m, 1H)

Intermedio 100: ácido 2-((trans)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)acético

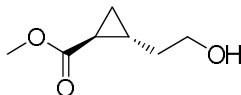


Una solución de 2-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (6,95 g, 32,4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se trató con TFA (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío y el resto se co-evaporó cuatro veces con tolueno para dar ácido 2-((trans)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)acético (5,28 g, 103 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,68-3,73 (m, 1H), 2,40 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,27-1,35 (m, 1H), 0,86 (ddd, $J = 4,6, 6,2, 8,4$ Hz, 1H)

Intermedio 101: 2-(2-hidroxi)etil)ciclopropanocarboxilato de metilo



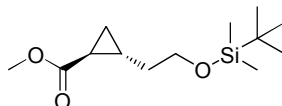
5

Una solución de ácido 2-((trans)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)acético (5,22 g, 33,0 mmol) en THF (35 ml) a 0 °C se trató lentamente con un complejo borano tetrahidrofurano (1 N en THF, 72,6 ml, 72,6 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se inactivó muy lentamente con MeOH (26,7 ml, 660 mmol) y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente GLOBAL al 40 % (AcOEt en hexanos)) dio 2-(2-hidroxi)etil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (3,36 g, 71 %) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 3H), 1,17-1,26 (m, 1H), 0,71-0,83 (m, 1H)

Intermedio 102: 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo

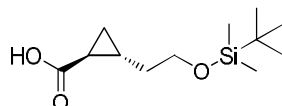


15

Una solución de 2-(2-hidroxi)etil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (3,36 g, 23,3 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente se trató con imidazol (2,38 g, 35,0 mmol), después TBDMS-Cl (4,22 g, 28,0 mmol) y finalmente DMAP (0,285 g, 2,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fase, después se concentraron al vacío para dar 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (6,5 g, 108 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Intermedio 103: ácido (trans)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxílico



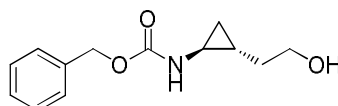
25

Una solución de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-metilo (6,02 g, 23,3 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se trató con hidróxido sódico (2 N en agua, 23,30 ml, 46,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h, después se retiró la mayoría del MeOH al vacío y el resto se diluyó con agua. Después, la mezcla se trató con HCl (2 N en agua, 23,30 ml, 46,6 mmol) y el precipitado formado se extrajo 3 veces con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar ácido (trans)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxílico (5 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,68 (s, 3H), 1,39-1,61 (m, 4H), 1,14-1,22 (m, 1H), 0,89-0,93 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,71-0,78 (m, 1H), 0,07 (s, 6H)

Intermedio 104: ((trans)-2-(2-Hidroxi)etil)ciclopropil)carbamato de bencilo



35

Una solución de ácido (trans)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropanocarboxílico (5,00 g, 20,5 mmol) en tolueno (80 ml) a temperatura ambiente sucesivamente se trató con trietilamina (8,55 ml, 61,4 mmol), fosforazidato de difenilo (5,29 ml, 24,5 mmol), después alcohol bencílico (4,25 ml, 40,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo

40

El resto se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente de GLOBAL al 50 % (EtOAc en hexanos)) dio ((trans)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopropil)carbamato de bencilo (1,34 g, 19 %) en forma de un aceite de color amarillo muy pálido, después ((trans)-2-(2-hidroxi)etil)ciclopropil)carbamato de bencilo (1,69 g, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,85 min, $[M+H]^+ = 236$

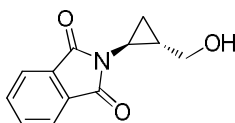
Intermedio 105: 2-((trans)-2-Aminociclopropil)etanol



Una solución de ((1S*,2R*)-2-(2-hidroxietil)ciclopropil)carbamato de bencilo (1,34 g, 5,70 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con paladio sobre carbono (50 % húmedo, 10 % p/p, 300 mg) y la mezcla resultante se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración usando una capa de Celite® (2,5 g) y se enjuagó con MeOH. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar 2-((1R*,2S*)-2-aminociclopropil)etanol (576 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color gris muy pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,61-3,76 (m, 2H), 2,29-2,56 (m, 3H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,36-1,56 (m, 2H), 0,70-0,86 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,31-0,39 (m, 1H).

Intermedio 106: 2-((1S,2S)-2-(Hidroximetil)ciclopropil)isoindolin-1,3-diona



Se disolvió (+/-)-((trans)-2-aminociclopropil)metanol (10 g, 115 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Enamina) en tolueno (156 ml), se añadió anhídrido ftálico (22 g, 149 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron para dar 34,0 g en forma de un aceite de color negro. Este se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage SNAP de 750 g, que eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano). Las fracciones deseadas se concentraron para dar 26 g de un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage SNAP de 750 g, que eluyó con DCM al 10-60 %/dieltiléter). Las fracciones deseadas se concentraron para dar 19,5 g en forma de un aceite incoloro. Este se suspendió en éter dietílico (600 ml) y se filtró al vacío. El filtrado se concentró para dar (+/-)-2-((trans)-2-(hidroximetil)ciclopropil)isoindolin-1,3-diona (16,4 g, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

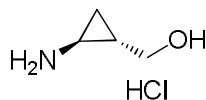
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,07 min, $[M+H]^+ = 218,2$

Se purificó (+/-)-2-((trans)-2-(hidroximetil)ciclopropil)isoindolin-1,3-diona (16,4 g) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (100 ml). Inyección: Se inyectaron 2,5 ml de la solución se inyectó en la columna (EtOH al 50 %/Heptano, caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak AD-H (5 μm) Lote n.º ADH12143-01). Número total de inyecciones = 40. Las fracciones a los 12-14,5 min se agruparon y se marcaron con el pico 1. Las fracciones a los 19,5-26 min se agruparon y se marcaron con el pico 2. Las fracciones agrupadas se concentraron al vacío y después se transfirieron a los matraces pesados. Los compuestos finales se recuperaron a partir de DCM y heptano en para obtener un sólido

Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar 2-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)isoindolin-1,3-diona, intermedio 106 (5,74 g)

Las fracciones correspondientes al pico 2 se recogieron para proporcionar el producto enantiomérico (7,24 g)

Intermedio 107: ((1S,2S)-2-Aminociclopropil)metanol, clorhidrato



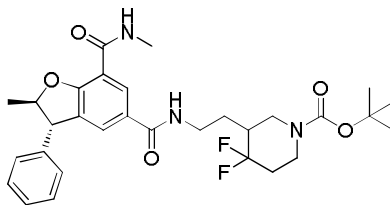
Se añadió lentamente hidrato de hidrazina (0,466 ml, 9,65 mmol, 65 % en peso) a una suspensión de 2-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)isoindolin-1,3-diona (2,0 g, 9,21 mmol) en EtOH (46 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C en nitrógeno durante 16 h. El precipitado blanco resultante se filtró al vacío. El filtrado se acidificó con HCl (4 M en dioxano, 57,5 ml, 230 mmol) y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El resto se suspendió en MeOH y se purificó por SPE sobre ácido sulfónico (SCX) 20 g usando disolventes secuenciales: metanol seguido de amoniaco 2 N en MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se acidificaron con HCl (4 N en dioxano, 6 ml, 24 mmol), antes de evaporarse al vacío para producir una suspensión de color blanco. En caso de que no se hubiese completado satisfactoriamente la formación de sal, el resto se recogió en EtOH (30 ml) y se trató con una solución acuosa 2 N de HCl (10 ml) y se evaporó al vacío una vez más para producir una suspensión de color blanco (1540 mg).

La muestra se secó al vacío durante 3 días para producir una pasta de color blanco ((1S,2S)-2-aminociclopropil)metanol, clorhidrato (1035 mg, 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (s a, 3 H) 4,07 - 6,59 (obs., 1 H) 3,36 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 1 H) 3,27 (dd, J = 10,8, 5,9 Hz, 1 H) 2,37 (dsxt, J = 7,9, 4,2, 4,2, 4,2, 4,2, 4,2 Hz, 1 H) 1,34 - 1,46 (m, 1 H) 0,88 (ddd, J = 9,7, 5,6,

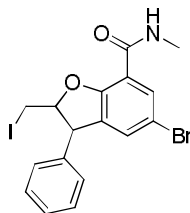
4,0 Hz, 1 H) 0,65 (dt, J = 7,6, 6,0 Hz, 1 H)

Intermedio 108: 4,4-difluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1:1 mezcla diastereomérica)



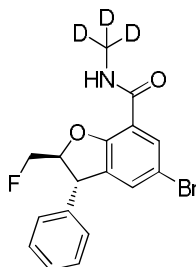
- 5 Se disolvieron ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,161 mmol), HATU (73,3 mg, 0,193 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,482 mmol) en DMF (3 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se disolvió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (59,4 mg, 0,225 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a ta durante 2 h. Se añadió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo adicional (20 mg, 0,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 %, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 M al 0-10 % en MeOH:DCM para dar 4,4-difluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1:1 mezcla diastereomérica) (79 mg, 0,142 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 15 CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,28 min, [MH]⁺ = 558

Intermedio 110: (+/-)-5-Bromo-2-(yodometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



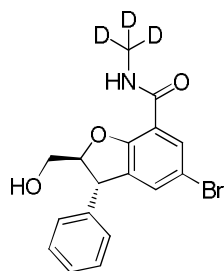
- 20 Se disolvió (+/-)-5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (500 mg, 1,444 mmol) en DCM (20 ml) y se añadieron bicarbonato sódico (243 mg, 2,89 mmol) y yodo (513 mg, 2,022 mmol), después la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con una solución (ac.) sat. de tiosulfato sódico y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron al vacío para dar (+/-)-5-bromo-2-(yodometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (0,67 g, 1,419 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
- 25 CLEM (2 min fórmico): Tr 1,35 min, [M+H]⁺ = 474

Intermedio 111: (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



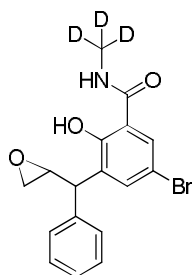
- 30 Se suspendió (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (3 g, 8,21 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo en N₂, después se añadió gota a gota Deoxo-Fluor (7,57 ml, 20,53 mmol) durante 30 min y después la mezcla se calentó a 40 °C durante una noche en N₂. La solución se añadió a NaHCO₃ (ac.) sat. agitado rápidamente y se agitó durante 30 min, después la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/ciclohexano para dar (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (2,25 g, 6,13 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido incoloro.
- 35 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,19 min, [MH]⁺ = 369

Intermedio 112: (trans)-5-Bromo-2-(hidroximetil)-N-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-

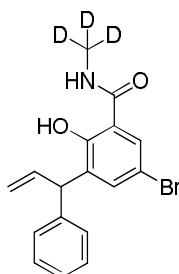
carboxamida

Una solución de metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida de (*trans*)-5-bromo-2-hidroxi-*N*-trideuterado (15,1 g, 41,3 mmol) en DMSO (150 ml) y agua (40 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución enfriada con hielo de hidróxido potásico (4,64 g, 83 mmol) en agua (40 ml). La solución de color negro resultante se agitó a esta temperatura durante 7 h, después la mezcla se dejó en el congelador durante 16 h. La solución resultante se calentó y se agitó a 0 °C durante 1 h y después se trató con ácido acético (5,44 ml, 95 mmol). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La trituración del resto con Et₂O dio un sólido de color blanco que se retiró por filtración y se secó al vacío para dar metil-3-fenil-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamida de (*trans*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-*N*-trideuterado (11,18 g, 30,6 mmol, rendimiento del 74 %).

CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,03 min, [MH]⁺ = 367

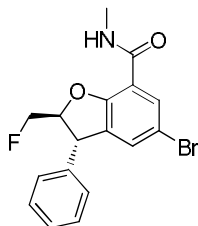
Intermedio 113: metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida (+/-)-5-Bromo-2-hidroxi-*N*-trideuterada

Una solución de (+/-)-5-bromo-2-hidroxi-*N*-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (14,65 g, 41,9 mmol) en DCM (200 ml) a ta se trató con mCPBA (18,80 g, 84 mmol) (50 % p/p) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. Después, la mezcla se repartió entre DCM y una mezcla de NaHCO₃ (ac.) sat. (100 ml) y pentahidrato de tiosulfato sódico (15,62 g, 62,9 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 20 min, después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (ac.) sat., agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar metil-3-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida de (+/-)-5-bromo-2-hidroxi-*N*-trideuterado en bruto (15,4 g, 42,2 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color blanco/amarillo pálido. CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,01 min, [MH]⁺ = 367

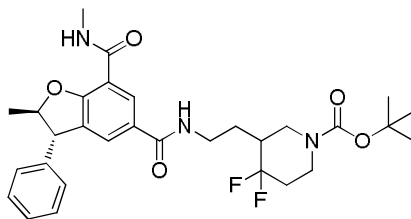
Intermedio 114: (+/-)-5-Bromo-2-hidroxi-*N*-trideuterada-metil-3-(1-fenilalil)benzamida

Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de (+/-)-metilo (28 g, 81 mmol) en agua (100 ml) a ta se trató con metilamina *C*-trideuterada (416 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h, y después se concentró al vacío. El resto se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de AcOEt al 5-35 %:hexanos para dar (+/-)-5-bromo-2-hidroxi-*N*-trideuterated-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (14,65 g, 41,9 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de una espuma de color naranja.

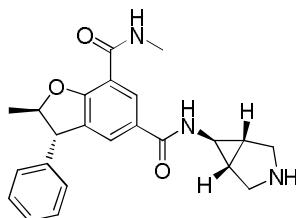
CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,26 min, [MH]⁺ = 351

Intermedio 115: (trans)-5-Bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

- Se añadió gota a gota Deoxo-Fluor (100 ml, 271 mmol) a una suspensión de (trans)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (49 g, 135 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C en N₂ durante 1 h y después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se dejó calentar a ta durante 1 h, después se calentó a 35 °C durante una noche en N₂. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (ac.) (2 l) en pequeñas porciones, después la mezcla se agitó durante 30 min antes de la separación de las fases. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ (ac.) sat., después se secaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido. Este se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter para dar (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (26,5 g, 72,8 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,19 min, [MH]⁺ = 366

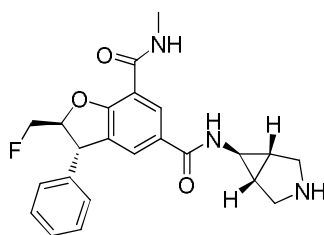
Intermedio 116: 4,4-difluoro-3-(2-((trans)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-(terc-butilo)

- Se disolvieron ácido (+/-)-(trans)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,161 mmol), HATU (73,3 mg, 0,193 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,482 mmol) en DMF (3 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se disolvió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (59,4 mg, 0,225 mmol) en DMF (1,00 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a ta durante 2 h adicionales y se añadió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con 10 % LiCl (ac.) y salmuera se añadió. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de MeOH al 0-7 %:DCM para dar 4,4-difluoro-3-(2-((trans)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-terc-butilo (79 mg, 0,142 mmol, rendimiento del 88 %), un aceite de color amarillo. CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,28 min, [MH]⁺ = 558

Intermedio 117: (trans)-N⁶-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

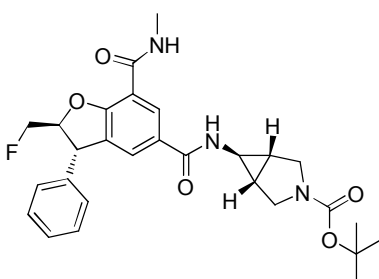
- Se recogió 6-((trans)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-terc-butilo (240 mg, 0,462 mmol) en DCM (5 ml) y se trató con TFA (0,107 ml, 1,386 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. La reacción se concentró y se secó para dar (trans)-N⁶-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (168 mg, 0,429 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de una goma amarilla. CLEM (2 min fórmico): Tr 0,63 min, [MH]⁺ = 392

Intermedio 118: (2S,3S)-N⁶-((1R,5S,6s)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



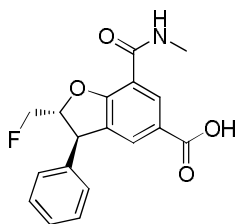
Se agitaron 6-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo (133 mg, 0,261 mmol) y TFA (0,201 ml, 2,61 mmol) en DCM (10 ml) a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta una goma de color pardo, que eluyó a través de un SCX SPE (1 g) con MeOH seguido de solución de NH₃ (2 M en MeOH). La fracción de amoniaco se concentró para dar (2S,3S)-*N*⁶-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (85 mg, 0,208 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de una goma amarilla. CLEM (min fórmico): Tr 0,55 min, [MH]⁺ = 410

Intermedio 119: 6-((*trans*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo



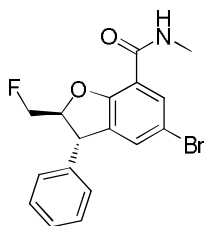
Se colocaron 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo (212 mg, 1,071 mmol) (disponible de, por ejemplo, Astatech), (*trans*)-5-bromo-2-(fluorometil)-*N*-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (130 mg, 0,357 mmol), acetato de paladio (II) (40,1 mg, 0,178 mmol), xantphos (103 mg, 0,178 mmol), DMAP (65,4 mg, 0,535 mmol) y carbonilo de cobalto (61,0 mg, 0,178 mmol) en un vial de microondas y se añadió la tapa. Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se irradió en un microondas biotage a 90 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró hasta un aceite de color negro. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-40 % (EtOH al 25 % en EtOAc):EtOAc para dar 6-((*trans*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo (133 mg, 0,261 mmol, rendimiento del 73,1 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (procedimiento fórmico): Tr = 1,11 min, [MH]⁺ = 510

Intermedio 120: ácido (2R,3R)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico



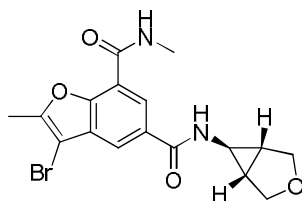
Se agitaron (2R,3R)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (2,2 g, 6,41 mmol) e hidróxido de litio (0,307 g, 12,81 mmol) en agua (30 ml) y THF (30 ml) a 50 °C durante 16 h. La reacción se concentró para retirar el THF y después se diluyó con agua antes de acidificarse a pH 3 con HCl (ac.) 2 N. Se formó un precipitado que se retiró por filtración y se secó para dar ácido (2R,3R)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (2,010 g, 6,10 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento fórmico): Tr 0,89 min, [M+H]⁺ = 330

Intermedio 121: (2S,3S)-5-Bromo-2-(fluorometil)-*N*-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



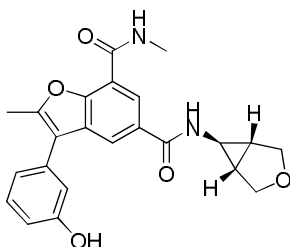
- Se purificó (*trans*)-5-bromo-2-(fluorometil)-*N*-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida (320 mg, 0,879 mmol) (320 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (5 ml). Inyección: Se inyectaron 0,5 ml de la solución en la columna (EtOH al 20 % / heptano, caudal = 20 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 2 cm x 25 cm de Chiralcel OJ (10 µm), lote n.º OJ00CJ-FD022). Número total de inyecciones = 12. Las fracciones a los 5,75-6,5 min se agruparon y se marcaron con el pico 1. Las fracciones a los 6,5-7,5 min se agruparon y se mezclaron marcadas. Las fracciones a los 7,5-9,5 min se agruparon y se marcaron con el pico 2. Las fracciones mezcladas agrupadas se concentraron al vacío y se volvieron a procesar usando el procedimiento anterior. Las fracciones puras agrupadas se concentraron al vacío y después se transfirieron a matraces pesados.
- 10 Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar (2*S*,3*S*)-5-Bromo-2-(fluorometil)-*N*-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida (145 mg)
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,17 min, [MH]⁺ = 364, 366.

Intermedio 122: N⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-*N*⁷,2-dimetilbencofuran-5,7-dicarboxamida



- 15 Un matraz se cargó con ácido 3-bromo-2-metil-7-(metilcarbamoil)bencofuran-5-carboxílico (713 mg, 2,28 mmol) y (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (226 mg, 2,28 mmol), después se rellenó con DCM (17 ml). La mezcla resultante se trató a ta con DIPEA (1,20 ml, 6,85 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 5 min. Se añadió T3P (1,63 ml, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, se añadió (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (45,3 mg, 0,457 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta. Después, se añadió T3P (0,680 ml, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se añadió DIPEA (0,399 ml, 2,28 mmol), seguido de T3P (0,680 ml, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se trató con NaHCO₃ (ac.) sat. y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar N⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-*N*⁷,2-dimetilbencofuran-5,7-dicarboxamida (583 mg, 65 %) en forma de un sólido de color crema.
CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,84 min, [M+H]⁺ = 395 (1 Br).

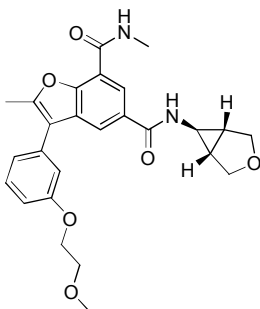
Intermedio 123: N⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-hidroxifenil)-*N*⁷,2-dimetilbencofuran-5,7-dicarboxamida



- 30 Un matraz se cargó con N⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-*N*⁷,2-dimetilbencofuran-5,7-dicarboxamida (653 mg, 1,66 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (275 mg, 1,99 mmol), acetato de paladio (II) (37,3 mg, 0,166 mmol), CatacXium A (59,5 mg, 0,166 mmol) y K₂CO₃ (136 mg, 0,984 mmol), después se rellenó con 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C en N₂ durante 1 h. Se añadieron ácido (3-hidroxifenil)borónico (275 mg, 1,99 mmol), acetato de paladio (II) (37,3 mg, 0,166 mmol), CatacXium A (59,5 mg, 0,166 mmol) y K₂CO₃ (229 mg, 1,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en N₂ a 70 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna de 10 g de celite con MeOH y EtOAc y las fracciones se concentraron al vacío. El resto se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos

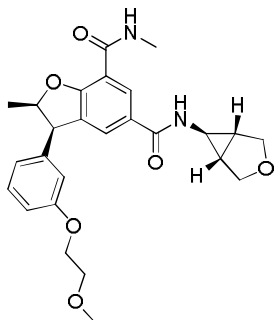
- orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se disolvió en DCM y MeOH, se añadió Florisil® y la mezcla se concentró al vacío. El sólido resultante que fluyó libremente se cargó en una columna de sílice de 50 g que eluyó con un gradiente de 0-80 % [EtOH al 25 % en EtOAc]:ciclohexano. Las fracciones pertinentes se concentraron al vacío para dar *N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-hidroxifenil)-*N*⁷,2-dimetilbenzofuran-5,7-dicarboxamida (270 mg, 40 %), un sólido de color blanco. CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,84 min, [M+H]⁺ = 407.

Intermedio 124: *N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetilbenzofuran-5,7-dicarboxamida



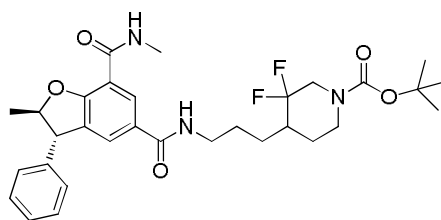
- Un matraz se cargó con *N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-hidroxifenil)-*N*⁷,2-dimetilbenzofuran-5,7-dicarboxamida (200 mg, 0,492 mmol) y K₂CO₃ (136 mg, 0,984 mmol) y se añadió DMF (5 ml). La mezcla resultante se trató a ta con 1-cloro-2-metoxietano (0,054 ml, 0,59 mmol) y después se agitó a 70 °C durante 2 h, se añadió 1-cloro-2-metoxietano adicional (0,135 ml, 1,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadieron 1-cloro-2-metoxietano (0,135 ml, 1,48 mmol) y K₂CO₃ (136 mg, 0,984 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h y después a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua, la fase acuosa se extrajo con DCM, los orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar *N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetilbenzofuran-5,7-dicarboxamida (224 mg, 98 %) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (min fórmico): Tr = 0,96 min, [MH]⁺ = 465

Intermedio 125: (*cis*)-*N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



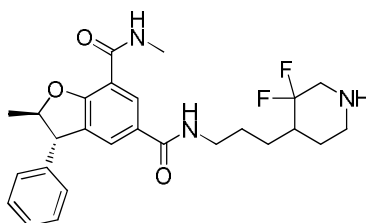
- Una mezcla de *N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetilbenzofuran-5,7-dicarboxamida (224 mg, 0,482 mmol) y Pd-C 424 (disponible en el mercado de, por ejemplo, Johnson Matthey, 100 mg) en EtOH (10 ml) se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 4 días. La reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador y después, se concentró al vacío para dar (*cis*)-*N*⁶-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (198 mg, 88 %) en forma de una goma incolora. CLEM (min fórmico): Tr 0,92 min, [M+H]⁺ = 467.

Intermedio 126: 3,3-difluoro-4-(3-((*trans*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo



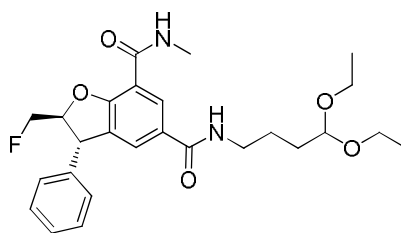
5 Se disolvieron ácido (+/-)(*trans*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol), 4-(3-aminopropil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (71,5 mg, 0,257 mmol), DIPEA (0,134 ml, 0,771 mmol) y HATU (147 mg, 0,385 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a ta, después aún se dejó durante una noche (16 h). Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml), después con una NaHCO₃ (ac.) sat., se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio 3,3-difluoro-4-(3-((*trans*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (+/-) *tert*-butilo (91 mg, 95 %).
10 CLEM (min fórmico): Tr 1,27 min, [M+H]⁺ = 572.

Intermedio 127: (+/-)(*trans*)-N⁵-(3-(3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



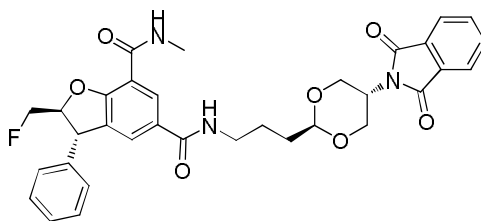
15 Una solución de 3,3-difluoro-4-(3-((*trans*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (+/-) *tert*-butilo (91 mg, 0,159 mmol) en DCM (4 ml) a ta se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a esta temperatura, después esta se concentró al vacío y se secó adicionalmente en una corriente de nitrógeno durante 2 h para dar (+/-) trifluoroacetato de (*trans*)-N⁵-(3-(3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (75 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.
20 CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,03 min, [M+H]⁺ = 472

Intermedio 128: (2S,3S)-N⁵-(4,4-Dietoxibutil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



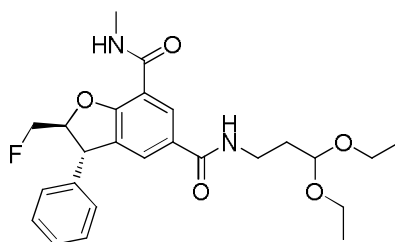
25 Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (200 mg, 0,607 mmol), HATU (277 mg, 0,729 mmol) y DIPEA (0,318 ml, 1,822 mmol) en DMF (1 ml) y se dejaron mezclar a ta durante 5 min. Se añadió 4,4-dietoxibutan-1-amina (0,109 ml, 0,607 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió 4,4-dietoxibutan-1-amina adicional (0,109 ml, 0,607 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min, después se dejó reposar durante una noche. Después, se diluyó en EtOAc y la fase orgánica se lavó con un ácido cítrico (ac.) al 2 % p/p y salmuera, y después con NaHCO₃ (ac.) sat. y se concentró al vacío. El resto obtenido se disolvió en DCM (5 ml). Los insolubles se separaron por filtración, se disolvieron en MeOH (5 ml) y se volvieron a soplar durante una noche para dar una primera fracción de producto. El filtrado DCM se cargó sobre un cartucho de sílice de 25 g. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100 % en ciclohexano) dio una segunda fracción del producto. Ambas fracciones se combinaron para dar (2S,3S)-N⁵-(4,4-dietoxibutil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (158 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.
30 CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,08 min, [M-H]⁻ = 471

Intermedio 129: (2S,3S)-N⁵-(3-((2*r*,5)-5-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



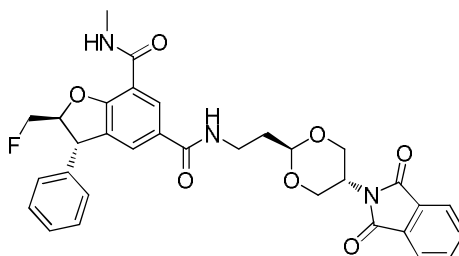
Una suspensión de (2S,3S)-N⁶-(4,4-dietoxibutil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (158 mg, 0,318 mmol), 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (70,3 mg, 0,318 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (60,4 mg, 0,318 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a 40 °C durante 1,5 h después a 70 °C en N₂ durante un adicional de 4 h antes de dejarse enfriar a ta y se dejó en reposo durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío. El resto obtenido se repartió entre EtOAc y un Na₂CO₃ (ac.) 1 M y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente de EtOAc al 70-100 % en ciclohexano) dio (2S,3S)-N⁶-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (48 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo.
CLEM (min fórmico): Tr 1,12 min, [M+H]⁺ = 602

Intermedio 130: (2S,3S)-N⁶-(3,3-Dietoxipropil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida

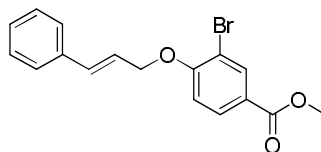


Un matraz se cargó con ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico (250 mg, 0,759 mmol) y HATU (346 mg, 0,911 mmol), después se rellenó con DMF (4 ml) y la mezcla resultante se trató a ta con DIPEA (0,398 ml, 2,28 mmol), después se agitó a esta temperatura durante 5 min. Después, se añadió 3,3-dietoxipropan-1-amina (0,147 ml, 0,911 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta antes de diluirse con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p y se filtraron a través de una frita hidrófoba. Los disolventes se evaporaron al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc del 20 al 100 % en ciclohexano) dio (2S,3S)-N⁶-(3,3-dietoxipropil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (306 mg, 88 %) en forma de una goma amarilla.
CLEM (min fórmico): Tr 1,05 min, [M+H]⁺ = 458

Intermedio 131: (2S,3S)-N⁶-(2-((2r,5S)-5-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida

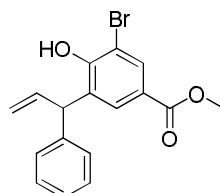


Una suspensión de (2S,3S)-N⁶-(3,3-dietoxipropil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (306 mg, 0,668 mmol), 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (162 mg, 0,734 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,734 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 70 °C en N₂ durante una noche, después se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo. Este resto se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ (ac.) 2 N y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba. El filtrado se concentró al vacío para dar (2S,3S)-N⁶-(2-((2r,5S)-5-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (144,9 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (min fórmico): Tr 1,09 min, [M+H]⁺ = 588

Intermedio 132: 3-bromo-4-(cinamiloxi)benzoato de metilo

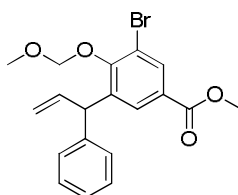
Un matraz se cargó con 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (40,7 g, 176 mmol), carbonato potásico (48,7 g, 352 mmol) y yoduro potásico (2,047 g, 12,33 mmol), después se rellenó con acetona (400 ml) y la suspensión resultante se trató con (*E*)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benzeno (27,2 ml, 282 mmol) antes de agitarse a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió a ta y el sólido se retiró por filtración y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. El filtrado de acetona se concentró al vacío y el resto se disolvió en las fracciones de EtOAc combinadas a partir de la extracción. La capa de EtOAc se lavó con agua y las fases combinadas se ejecutaron a través de un filtro para recoger un sólido que se lavó con EtOAc y se secó al vacío a 40 °C durante 2 h para dar 3-bromo-4-(cinamiloxi)benzoato de metilo (7,7 g, 22,18 mmol, rendimiento del 13 %). Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar 3-bromo-4-(cinamiloxi)benzoato de metilo (47,4 g, 137 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,46 min, [MH]⁺ = no ioniza a m/z correcto

Intermedio 133: 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo

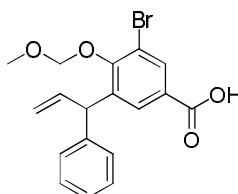
Una solución de 3-bromo-4-(cinamiloxi)benzoato de metilo (15 g, 43,2 mmol) en *N,N*-dimetil anilina (100 ml) se agitó a 220 °C durante 1 h, después se enfrió a ta. La mezcla se vertió en HCl (ac.) al 25 % p/p enfriado con hielo con 300 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con NaHCO₃ (ac.) sat., después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo (15 g, 43,2 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color pardo pálido.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,85 min, [MH]⁺ = 347

Intermedio 134: 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo

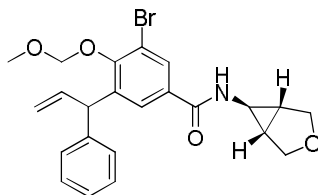
Una solución de 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo (15,0 g, 43,2 mmol) en DMF (100 ml) a ta se trató con K₂CO₃ (11,9 g, 86,0 mmol), después con MOM-Cl (3,94 ml, 51,8 mmol) gota a gota. Después de 10 min, la mezcla se repartió entre agua y Et₂O y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 330 g, EtOAc del 0 al 10 % en hexanos) dio 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo (13 g, 77 %) en forma de un aceite de color naranja pálido.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,44 min, [MH]⁻ = 391 (1 Br).

Intermedio 135: ácido 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoico

Una solución de 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoato de metilo (6,00 g, 15,3 mmol) en MeOH (40 ml) y THF (20 ml) a ta se trató con NaOH (2 N en agua, 19,17 ml, 38,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 h, después se enfrió a ta. La mayoría de los volátiles se retiraron al vacío y el resto se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con Et₂O, después se acidificó con HCl 2 N (ac.). La suspensión se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El resto se trituró con Et₂O para dar ácido 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoico (2,9 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. La fase de Et₂O usada para la trituración se concentró después al vacío para dar ácido 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoico adicional (2,4 g, 41 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,78 min, [M-H]⁻ = 377 (1 Br).

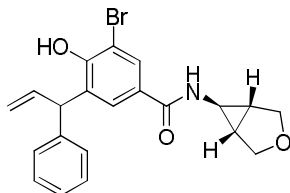
10 **Intermedio 136: N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzamida**



Una solución de ácido 3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzoico (2,30 g, 6,10 mmol) en DMF (25 ml) a ta se trató con HATU (2,78 g, 7,32 mmol), después DIPEA (2,66 ml, 15,2 mmol) seguido de clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (0,992 g, 7,32 mmol) y la mezcla resultante de color amarillo se agitó a esta temperatura durante 10 min, después se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl (ac.) sat., después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, AcOEt al 40 % en hexanos) dio N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzamida (2,45 g, 88 %) en forma de una espuma de color blanco.

20 CLEM (2 min a pH elevado): Tr 1,20 min, [M+H]⁺ = 458 (1 Br).

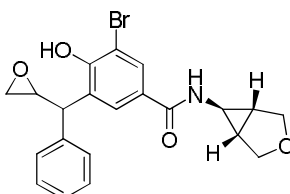
Intermedio 137: (+/-)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzamida



Una solución de N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-(metoximatoxi)-5-(1-fenilalil)benzamida (2,45 g, 5,35 mmol) en DCM (15 ml) a ta se trató con HCl (4 N en dioxano, 5,35 ml, 21,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a esta temperatura. La mezcla se diluyó con Et₂O y se agitó durante 4 min, después el precipitado blanco que se formó, se retiró por filtración, se aclaró con Et₂O y se secó al vacío para dar (+/-)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzamida (2,2 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 CLEM (min fórmico): Tr 1,08 min, [M+H]⁺ = 416 (1 Br).

30 **Intermedio 138: (+/-)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida**

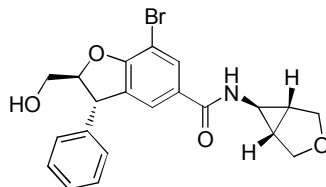


Una solución de (+/-)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(1-fenilalil)benzamida (4,20 g, 10,1 mmol) en DCM (50 ml) a ta se trató con m-CPBA (<77 % p/p, 5,68 g, 25,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a esta temperatura. Después, se añadió m-CPBA (<77 % p/p, 5,68 g, 25,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante dos días. Después, la mezcla se vertió en una mezcla de una solución de pentahidrato de tiosulfato sódico (15,1 g, 60,8 mmol) en agua (100 ml) y NaHCO₃ (ac.) sat. La mezcla bifásica se agitó durante 20 min a ta, después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con NaHCO₃ (ac.) sat. y después se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar (+/-)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida (4,5 g, 103 %)

40

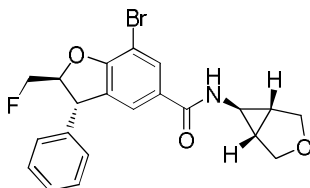
en forma de una espuma de color amarillo muy pálido (5/4 mezcla de diaestereoisómeros racémicos).
CLEM (procedimiento fórmico): Tr 0,88 y 0,93 min, $[M+H]^+ = 432$ (1 Br)

Intermedio 139: (trans)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(hidroximetil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida



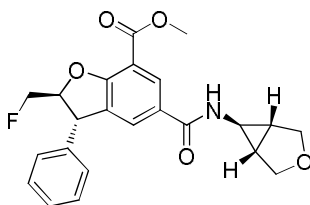
5 Una solución de *N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-bromo-4-hidroxi-5-(oxiran-2-il(fenil)metil)benzamida (4,2 g, 9,76 mmol) en agua (5 ml) y DMSO (25 ml) a 0 °C se trató con KOH (1,095 g, 19,52 mmol) en agua (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 8 h, después se trató con ácido acético (1,285 ml, 22,45 mmol). Se añadieron 30 ml de agua u apareció un precipitado que se agitó vigorosamente durante 5 min, después se retiró por filtración y se aclaró con agua. El resto obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar (*trans*)-*N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(hidroximetil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida (3,87 g, 92 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
CLEM (min fórmico): Tr 0,93 min, $[M+H]^+ = 432$ (1 Br)

15 **Intermedio 140: (trans)-N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida**



20 Una solución de (*trans*)-*N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(hidroximetil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida (2,6 g, 6,0 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se trató con Deoxo-Fluor (6,68 ml, 18,1 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió bicarbonato sódico (ac.) sat. (100 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 min, después las capas se separaron. La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar a una goma de color amarillo pálido. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio (*trans*)-*N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida (0,72 g, 28 %) en forma de una goma incolora.
CLEM (min fórmico): Tr 1,09 min, $[M+H]^+ = 434$ (1 Br)

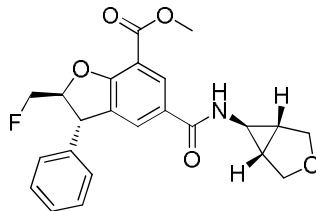
Intermedio 141: 5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de (trans)-metilo



30 Se combinaron (*trans*)-*N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-bromo-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida (720 mg, 1,67 mmol), acetato de paladio (II) (37,4 mg, 0,167 mmol) y Xantphos (96 mg, 0,17 mmol) en un matraz de fondo redondo que se cerró herméticamente con un selle suba y se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF (5 ml), NEt₃ (0,696 ml, 5,00 mmol) y MeOH (1,00 ml, 24,7 mmol). El recipiente se purgó sobre monóxido de carbono de un globo, después se agitó en una atmósfera de CO (usando un globo) durante una noche a 70 °C. Después, la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 50 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio (*trans*)-5-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (0,46 g, 67 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

CLEM (min fórmico): Tr 0,96 min, $[M+H]^+ = 412$

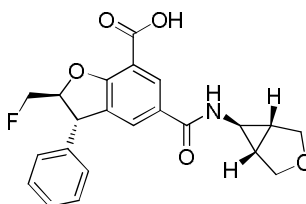
Intermedio 142: 5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de (trans)-metilo



- 5 Se purificó 5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de (trans)-metilo (0,450 g, 1,09 mmol) por cromatografía quiral.

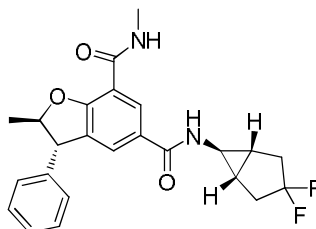
Se disolvieron aproximadamente 80 mg de racemato en 1,5 ml de EtOH y 3 ml de DCM, calentándose la mezcla hasta que se convirtió en una solución. Inyección: general, se inyectaron 4,5 ml de la solución en la columna (número total de inyecciones: 6). Eluyente: EtOH al 40 % (+isopropilamina al 0,2 %) en heptano (+isopropilamina al 0,2 %), caudal = 30 ml/min; longitud de onda, 215 nm. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak IC (5 µm). Durante este procedimiento, se obtuvieron algunas fracciones mezcladas. Se concentraron al vacío y el resto obtenido se sometió al mismo procedimiento. Se obtuvo (2S*,3S*)-5-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo como el isómero que eluyó más rápido (201 mg, 89 %). CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,97 min, $[M+H]^+ = 412$.

- 15 **Intermedio 143: ácido (trans)-5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico**

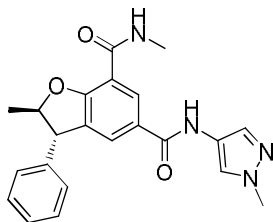


- 20 Se añadió NaOH (2N en agua, 0,5 ml, 1 mmol) a una solución de (trans)-5-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,486 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante una noche, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en agua y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl a pH 2, dando una suspensión densa. Esta se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar ácido (trans)-5-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (195 mg, 101 %) en forma de un sólido incoloro.
- 25 CLEM (2 min a pH elevado): Tr 0,60 min, $[M+H]^+ = 398$

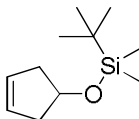
Intermedio 144: (trans)-N⁶-((1R,5S,6r)-3,3-Difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



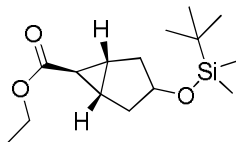
- 30 Se disolvieron ácido (trans)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (30 mg, 0,096 mmol), clorhidrato de (1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (21,25 mg, 0,125 mmol), HATU (55,0 mg, 0,145 mmol) y DIPEA (0,050 ml, 0,289 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío. La muestra se purificó usando MDAP (fórmico) para dar (2R,3S)-N⁶-((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (18,2 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 CLEM (min fórmico): Tr 1,11 min, $[M+H]^+ = 427$

Intermedio 145: (trans)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

- 5 Se agitaron ácido (trans)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,321 mmol), HATU (147 mg, 0,385 mmol) y DIPEA (0,168 ml, 0,964 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante 5 min, se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (46,8 mg, 0,482 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl acuoso al 10 %, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar una goma de color amarillo. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-60 % (EtOH al 25 % en EtOAc):ciclohexano para dar
- 10 (trans)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (65 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (min fórmico): Tr 0,95 min, [M+H]⁺ = 391

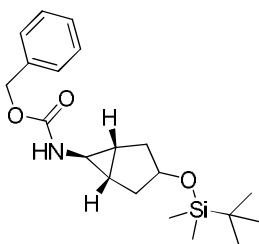
Intermedio 146: (ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano de terc-butilo

- 15 Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (5 g, 59,4 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Astatech) en DCM (100 ml) y se añadieron TBDMS-Cl (8,96 g, 59,4 mmol) e imidazol (4,86 g, 71,3 mmol), después la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar (ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano de terc-butilo (12,05 g, 60,7 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de un líquido amarillo pálido.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,68 (s, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 2,59 (dd, J = 14,9, 6,8 Hz, 2 H) 2,23 - 2,37 (m, 2 H) 0,91 (s, 9 H) 0,09 (s, 6 H).

Intermedio 147: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-etilo

- 25 Se disolvió diazoacetato de etilo (6,90 ml, 66,5 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en DCM (150 ml) y se añadió gota a gota durante ~ 5 h a una mezcla de dímero de acetato de rodio (II) (1 g, 2,263 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma Aldrich) y (ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano de terc-butilo (12 g, 60,5 mmol) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante de color verde se agitó durante una noche, después se evaporó al vacío para dar un líquido de color verde. Este se cargó sobre una columna de 340 g y eluyó con EtOAc al 0-40 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío para dar (1R,5S,6r)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (5,5 g, 19,33 mmol, rendimiento del 32,0 %) en forma de un líquido incoloro - a RMN parece ser consistente con el producto deseado como una mezcla de isómeros en la posición de éter de sililo en una relación de aproximadamente 3: 1 y esto se llevó a cabo a través del producto en bruto a la siguiente etapa.
- 30 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,96 min, [MH]⁺ = no presenta.

Intermedio 148: ((1R,5S,6r)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo

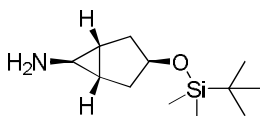


Etapa 1: Se añadió hidróxido sódico (20 ml, 40,0 mmol) a una solución de (1*R**,5*S**,6*r**)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 17,58 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La TLC sugirió que se había consumido todo el material de partida y la mezcla se evaporó al vacío hasta aproximadamente 30 ml de volumen, después se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter (50 ml). Los lavados de éter del tratamiento se secaron y se evaporaron al vacío para dar el material de partida recuperado, (1*R**,5*S**,6*r**)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (3,85 g). Este se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (20 ml), después la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h, después se evaporó al vacío. El resto se disolvió en agua (50 ml) y se lavó con éter (50 ml), después la capa acuosa se acidificó con HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporó al vacío para dar ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,9 g, 7,41 mmol, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto se llevó a cabo a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Se disolvió ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,8 g, 7,02 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y Et₃N (1,957 ml, 14,04 mmol), después se añadió DPPA (1,815 ml, 8,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió alcohol bencilico (1,095 ml, 10,53 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 100 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. Este se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó en una columna de sílice de 50 g, después que eluyó con EtOAc al 0-30 %/ciclohexano y las fracciones que contenían el producto (detectado por inmersión de permanganato) se recogieron y se evaporaron al vacío para dar ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo (1,90 g, 5,26 mmol, rendimiento del 74,9 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, la RMN consistente con el producto deseado como una mezcla de isómeros en una relación de aproximadamente 2: 1. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,56 min, [MH]⁺ = 362,6.

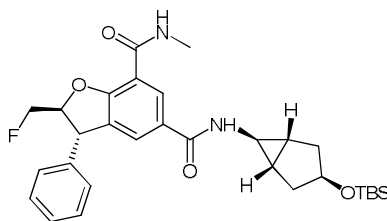
Intermedio 149: (1*R*,3*s*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (9:1 mezcla de diastereómeros)



Se disolvió ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo (0,52 g, 1,438 mmol) en EtOH (30 ml) y se hidrogenó en el H-Cube a presión atmosférica y 1 ml/min caudal. El eluyente se evaporó al vacío y el resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de amoniaco metanólico 2 M al 0-10 %:DCM para dar: (1*R*,3*s*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (9:1 mezcla de diastereómeros) (12 mg, 37 %)

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,79 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 2,01 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 2 H) 1,95 (s, 1 H) 1,62 - 1,69 (m, 2 H) 1,53 (s a, 2 H) 1,17 (dd, J = 3,2, 1,7 Hz, 2 H) 0,82 - 0,87 (m, 9 H) -0,03 - 0,02 (m, 6 H)

Intermedio 150: (2*S*,3*S*)-*N*5-((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-*N*7-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (9:1 mezcla de diastereómeros)

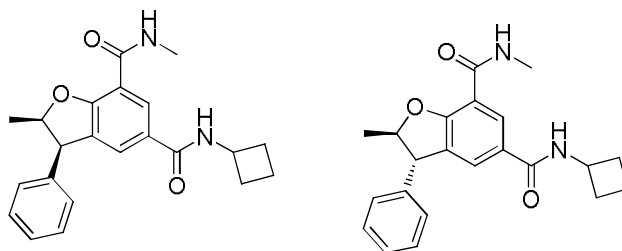


Se mezclaron ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (101 mg, 0,308 mmol), HATU (138 mg, 0,363 mmol), DMF (5 ml) y DIPEA (0,157 ml, 0,901 mmol) en un matraz y se agitaron durante 15 minutos. Después, se añadió (1*R*,3*s*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (50 mg,

0,220 mmol) y la reacción se agitó 3 h a ta. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3, los orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 %), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío hasta un aceite de color pardo. El aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0 a 60 % de (EtOH al 25 % en acetato de etilo) en ciclohexano para dar (2S,3S)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (72,4 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 61,1 %) (9:1 mezcla de diastereómeros)
 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,47 min, [MH]⁺ = 539

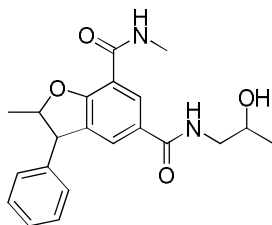
Ejemplos

Ejemplos 1 y 2: (2R*,3R*)-N⁵-Ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida y (2R*,3S*)-N⁵-ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



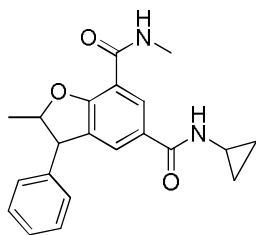
Un vial de microondas se cargó con 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (90 mg, 0,26 mmol), octacarbonilo de dicobalto (44,4 mg, 0,130 mmol), ciclobutanamina (37,0 mg, 0,520 mmol), DMAP (63,5 mg, 0,520 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (9,3 mg, 0,026 mmol) y Pd(OAc)₂ (5,8 mg, 0,026 mmol), después, se rellenó con 2-metiltetrahidrofurano (3 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones de microondas a 100 °C durante 1 h, después a 120 °C durante 30 min, y después se enfrió a temperatura ambiente. A la vez, se realizó una segunda reacción: un vial de microondas se cargó con 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (40 mg, 0,12 mmol), octacarbonilo de dicobalto (9,9 mg, 0,029 mmol), ciclobutanamina (8,2 mg, 0,12 mmol), DMAP (28,2 mg, 0,231 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (4,1 mg, 0,012 mmol) y Pd(OAc)₂ (2,6 mg, 0,012 mmol), después se rellenó con 2-metiltetrahidrofurano (3 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 80 °C durante 20 min, después a 120 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Después, las dos mezclas de reacciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl 1 N (20 ml), después con agua (20 ml), y después se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio dos fracciones que además se purificaron individualmente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2R*,3R*)-N⁵-ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (7 mg, 5 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (Ejemplo 1) y (2R*,3S*)-N⁵-ciclobutil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (3 mg, 2 %) en forma de una goma de color amarillo pálido (Ejemplo 2).
 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,07 min, [M+H]⁺ = 365 (Ejemplo 1)
 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,09 min, [M+H]⁺ = 365 (Ejemplo 2)

Ejemplo 3: N⁵-(2-Hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Un vial de microondas se cargó con 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (250 mg, 0,722 mmol), octacarbonilo de dicobalto (123 mg, 0,361 mmol), 3-aminopropan-1-ol (108 mg, 1,44 mmol), DMAP (176 mg, 1,44 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (26 mg, 0,072 mmol) y Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,072 mmol), después se rellenó con 2-metiltetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 1 N de HCl (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: 0-10 % MeOH en DCM) dio N⁵-(3-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (135 mg, 51 %) as a 1:1 mezcla de isómeros cis y trans.
 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 369

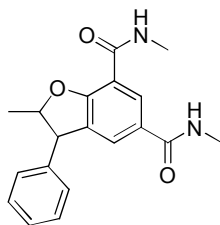
Ejemplo 4: N⁵-Ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Un vial de microondas se cargó con 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida (250 mg, 0,722 mmol), octacarbonilo de dicobalto (123 mg, 0,361 mmol), ciclopropanamina (82 mg, 1,4 mmol), DMAP (176 mg, 1,44 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (26 mg, 0,072 mmol) y Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,072 mmol) después se rellenó con 2-metiltetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 1 N de HCl (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla 1:1 del isómero cis y trans, 100 mg, 39 %) en forma de un sólido de color púrpura.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 351

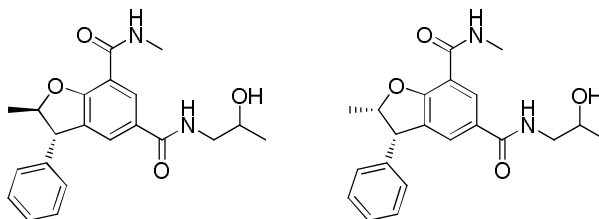
Ejemplo 5: N⁵,N⁷,2-Trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Un vial de microondas se cargó con DMAP (141 mg, 1,15 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0,058 mmol), octacarbonilo de dicobalto (99 mg, 0,289 mmol), 5-bromo-N,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamida (200 mg, 0,578 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (21 mg, 0,058 mmol) y metanamina (2N en THF, 0,58 ml, 1,1 mmol), después se rellenó con DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en irradiaciones con microondas durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 1 N de HCl (20 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio N⁵,N⁷,2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla 1:1 de los isómeros cis y trans, 78,5 mg, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,90 min, [M+H]⁺ = 325

Ejemplos 6 y 7: (2R,3S)-N⁵-(2-Hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida y (2S,3S)-N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Se sometió N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (Ejemplo 3, 130 mg) a purificación HPLC quiral.

- Procedimiento analítico: Aproximadamente 130 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml); se diluyeron 50 ul en 1 ml de EtOH y se inyectaron en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 1,0 ml/min, longitud de onda 250 nm. Columna de Chiralpak IA de 250x4,6 mm (5 micrómetros).
- Procedimiento preparativo: Aproximadamente 130 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml). Inyecciones: Se inyectaron 0,75 ml de la solución en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 42,5 ml/min, longitud de onda, 280 nm. Columna de Chiralpak IA de 250x30 mm (5 um).

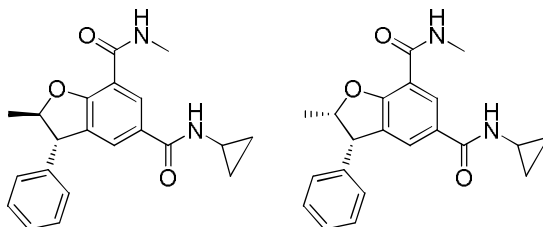
Esto dio (2R,3S)-N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (8 mg, 6 %,

Ejemplo 6) y (2S,3S)-N⁵-(2-hidroxipropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (5 mg, 4 %, Ejemplo 7).

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 369 (Ejemplo 6)

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 369 (Ejemplo 7).

5 **Ejemplos 8 y 9: (2R,3S)-N⁵-Ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida y (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



El Ejemplo 4 (100 mg) se purificó por cromatografía quiral:

- 10 - Procedimiento analítico: Aproximadamente 100 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml); se diluyeron 50 ul en 1 ml de EtOH y se inyectaron en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 1,0 ml/min, longitud de onda 250 nm. Columna de Chiralpak IA de 250x4,6 mm (5 micrómetros).
- Procedimiento preparativo: Aproximadamente 100 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml). Inyecciones: Se inyectaron 0,75 ml de la solución en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 42,5 ml/min, longitud de onda, 280 nm. Columna de Chiralpak IA de 250x30 mm (5 um).

15 Esto dio (2R,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (9 mg, 9 %, Ejemplo 8) como el primer isómero que eluyó y (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (19 mg, 19 %) contaminado con (2S,3R)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida. Esta mezcla de enantiómeros cis y trans se purificó adicionalmente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (3 mg, 3 %, Ejemplo 9).

20 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 351 (Ejemplo 8)

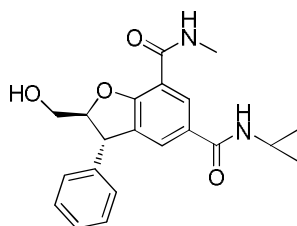
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 351 (Ejemplo 9)

Ejemplo 8: Procedimiento alternativo:

25 Se añadieron sucesivamente DIPEA (0,128 ml, 0,732 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (278 mg, 0,732 mmol) y ciclopropilamina (0,052 ml, 0,73 mmol) a una solución de ácido (2R*,3S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (190 mg, 0,610 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se concentró al vacío después de 15 min. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-50 % en ciclohexano) dio (2R*,3S*)-N⁵-ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (400 mg) contaminado con HATU. Después, este material se purificó por cromatografía quiral:

- 30 - Procedimiento analítico: Aproximadamente 0,5 mg de material se disolvieron en EtOH al 50 %/heptano (1 ml), se inyectaron 20 ul en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 1,0 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralpak IA.
- 35 - Procedimiento preparativo: Aproximadamente 400 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml). Inyecciones (2 en total): 2 ml de la solución se inyectaron en la columna. Elución: EtOH al 10 % en heptano, f = 30 ml/min, longitud de onda, 215 nm. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak IA (5 um). Esto dio (2R,3S)-N⁵-Ciclopropil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (91 mg, 23 %).
- CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 351.

Ejemplo 10: (2S*,3S*)-N⁵-Ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



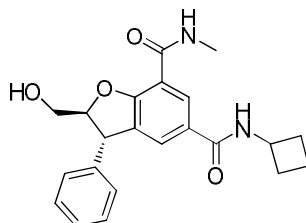
40 Un vial de microondas se cargó con DMAP (202 mg, 1,66 mmol), Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,083 mmol), octacarbonilo de dicobalto (142 mg, 0,414 mmol), (2S*,3S*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-

carboxamida (300 mg, 0,828 mmol), ciclopropilamina (0,070 ml, 0,99 mmol) y Xantphos (57 mg, 0,099 mmol) después se rellenó con THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (24 mg, 8 %).

5

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,78 min, [M+H]⁺ = 367

Ejemplo 11: (2S*,3S*)-N⁵-Ciclobutil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



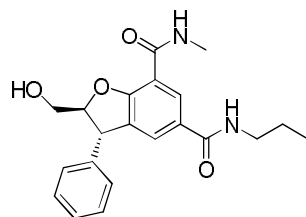
Un vial de microondas se cargó con DMAP (67,5 mg, 0,552 mmol), Pd(OAc)₂ (6,2 mg, 0,028 mmol), octacarbonilo de dicobalto (47,2 mg, 0,138 mmol), (2S,3S)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,276 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (9,9 mg, 0,028 mmol) y ciclobutanamina (39,3 mg, 0,552 mmol), después se rellenó con THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite[®] (lecho de 2,5 g) y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S*,3S*)-N⁵-ciclobutil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (10 mg, 10 %).

10

15

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 381

Ejemplo 12: (2S*,3S*)-2-(Hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-propil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



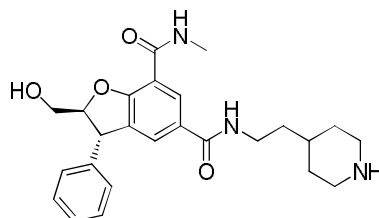
Un vial de microondas se cargó con DMAP (67,5 mg, 0,552 mmol), Pd(OAc)₂ (6,2 mg, 0,028 mmol), octacarbonilo de dicobalto (47,2 mg, 0,138 mmol), (2S*,3S*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,276 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (9,9 mg, 0,028 mmol) y n-propilamina (0,046 ml, 0,55 mmol) después se rellenó con THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celite (lecho de 2,5 g) y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-propil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (10 mg, 10 %).

20

25

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]⁺ = 369

Ejemplo 13: (2S*,3S*)-2-(Hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



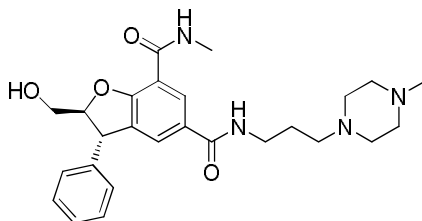
Un vial de microondas se cargó con DMAP (54,0 mg, 0,442 mmol), Pd(OAc)₂ (5,0 mg, 0,022 mmol), octacarbonilo de dicobalto (37,8 mg, 0,110 mmol), (2S*,3S*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (80 mg, 0,22 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (7,9 mg, 0,022 mmol) y 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 0,442 mmol) después se rellenó con THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,7 ml, exceso). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min, después se filtró sobre Celite[®] (lecho de 2,5 g) y se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH (10 ml), y después se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-

30

35

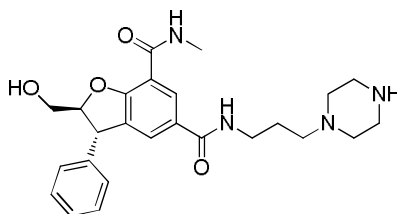
fenil-N⁵-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (40 mg, 41 %).
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,53 min, [M+H]⁺ = 438

Ejemplo 14: (2S*,3S*)-2-(Hidroximetil)-N⁷-metil-N⁵-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



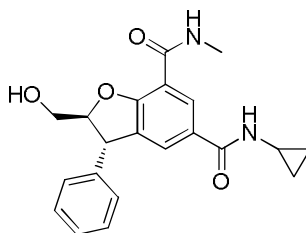
5 Un vial de microondas se cargó con DMAP (33,7 mg, 0,276 mmol), Pd(OAc)₂ (3,1 mg, 0,014 mmol), octacarbonilo de dicobalto (24 mg, 0,069 mmol), (2S*,3S*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (50 mg, 0,14 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (5,0 mg, 0,014 mmol) y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (43,4 mg, 0,276 mmol) después se llenó con THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-N⁵-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (8 mg, 12 %).
10 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,75 min, [M+H]⁺ = 467

Ejemplo 15: (2S*,3S*)-2-(Hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(3-(piperazin-1-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

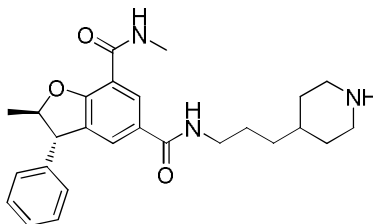


20 Un vial de microondas se cargó con DMAP (84 mg, 0,69 mmol), Pd(OAc)₂ (7,8 mg, 0,035 mmol), octacarbonilo de dicobalto (59,0 mg, 0,173 mmol), (2S*,3S*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (125 mg, 0,345 mmol), di((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)(butil)fosfina (12 mg, 0,035 mmol) y 4-(3-aminopropil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (168 mg, 0,690 mmol) después se llenó con THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó en irradiaciones con microondas a 110 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,4 ml, exceso). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 min, después se filtró sobre Celite® (lecho de 2,5 g) y se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH (10 ml), y después se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(3-(piperazin-1-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (15 mg, 10 %).
25 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,39 min, [M+H]⁺ = 453

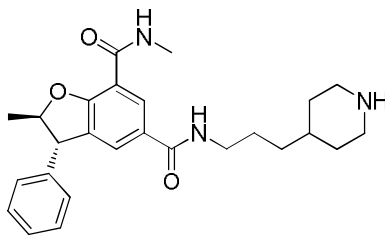
Ejemplo 16: (2S,3S)-N⁵-Ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



30 Una solución de ácido (2R,3R)-2-(hidroximetil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,306 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (0,064 ml, 0,37 mmol), HATU (139 mg, 0,367 mmol) y ciclopropilamina (0,043 ml, 0,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio el producto contaminado esperado con HATU. La purificación adicional de este resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio (2R,3R)-N⁵-ciclopropil-2-(hidroximetil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (14 mg, 13 %).
35 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,77 min, [M+H]⁺ = 367

Ejemplo 17: (2R*,3S*)-N⁷,2-Dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

Una solución de ácido (2S*,3R*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (180 mg, 0,578 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (0,121 ml, 0,694 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (264 mg, 0,694 mmol) y 4-(3-aminopropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (168 mg, 0,694 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se trató con TFA (0,89 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH (10 ml), después se cargó sobre un cartucho SCX de 10 g, que eluyó con MeOH, después con una solución 2 N de NH₃ en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (2S*,3R*)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (250 mg, 99 %). CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,66 min, [M+H]⁺ = 436.

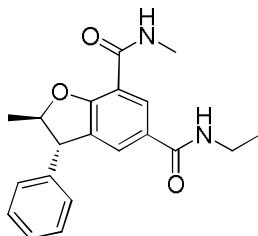
Ejemplo 18: (2R,3S)-N⁷,2-Dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

(2R*,3S*)-N⁷,2-Dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (Ejemplo 17, 300 mg) se purificó por cromatografía quiral:

- Procedimiento analítico: Aproximadamente 0,5 mg de material se disolvieron en EtOH al 50 % en heptano (1 ml) y se inyectaron 20 ul en la columna. Elución: EtOH al 75 % (isopropilamina al 0,2 %) en heptano, f = 1,0 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralpak IC.
- Procedimiento preparativo: Aproximadamente 300 mg de material se disolvieron en EtOH (3 ml). Inyecciones (2 en total) : 1,5 ml de la solución se inyectaron en la columna. Elución: EtOH al 75 % (isopropilamina al 0,2 %) en heptano, f = 30 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak IC

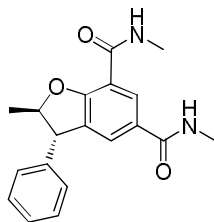
Las fracciones que contenían el enantiómero de ejecución rápida se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (104 mg, 69 %).

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,66 min, [M+H]⁺ = 436

Ejemplo 19: (2R,3S)-N⁵-Etil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

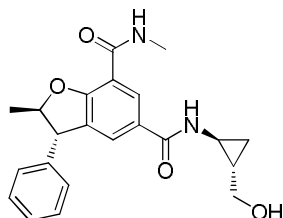
Una solución de ácido (2S,3R)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (0,034 ml, 0,19 mmol), HATU (67,2 mg, 0,177 mmol) y etanamina (2N en THF, 0,080 ml, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se trató con una solución acuosa 2 N de HCl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (4 * 10 ml), después con una solución acuosa saturada de LiCl seguido de salmuera. Después, la fase orgánica se secó usando un separador de fase y se concentró al vacío para dar (2S,3R)-N⁵-etil-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (50 mg, 92 %).

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,97 min, [M+H]⁺ = 339

Ejemplo 20: (2R,3S)-N⁵,N⁷,2-Trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

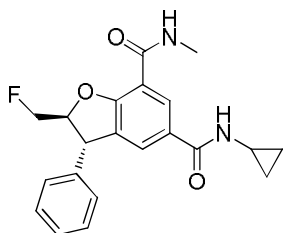
Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,161 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (0,034 ml, 0,19 mmol), HATU (67,2 mg, 0,177 mmol) y metanamina (2N en THF, 0,2 ml, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se trató con una solución acuosa 2 N de HCl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (4 * 10 ml), después con una solución acuosa saturada de LiCl seguido de salmuera. Después, la fase orgánica se secó usando un separador de fase y se concentró al vacío para dar (2R,3S)-N⁵,N⁷,2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (40 mg, 77 %).

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,90 min, [M+H]⁺ = 325

Ejemplo 21: (2R,3S)-N⁵-((1S*,2S*)-2-(Hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

Una solución de ácido (2S,3R)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (40 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (0,027 ml, 0,15 mmol), HATU (53,7 mg, 0,141 mmol) y ((1S*,2S*)-2-aminociclopropil)metanol (11,2 mg, 0,128 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se trató con una solución acuosa 2 N de HCl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (4 * 10 ml), después con una solución acuosa saturada de LiCl seguido de salmuera. Después, la fase orgánica se secó usando un separador de fase y se concentró al vacío para dar (2S,3R)-N⁵-((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (37 mg, 76 %).

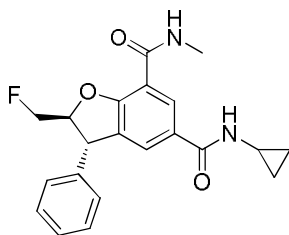
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,87 min, [M+H]⁺ = 381

Ejemplo 22: (2S*,3S*)-N⁵-Ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

Una solución de ácido (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (65 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con NEt₃ (0,083 ml, 0,59 mmol), HATU (150 mg, 0,395 mmol) y ciclopropilamina (0,014 ml, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se purificó directamente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S*,3S*)-N⁵-ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 44 %).

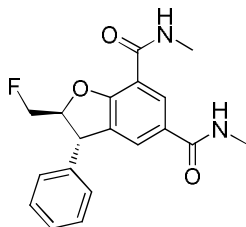
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 369

Ejemplo 23: (2S,3S)-N⁵-Ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



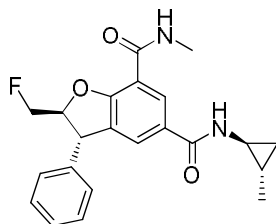
Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,085 ml, 0,61 mmol) y HATU (150 mg, 0,395 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se añadió ciclopropilamina (0,028 ml, 0,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S,3S)-N⁵-ciclopropil-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg, 27 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 369

Ejemplo 24: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵,N⁷-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



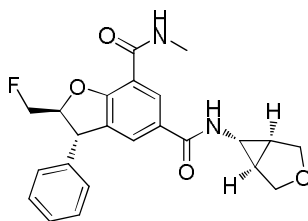
Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,047 ml, 0,33 mmol) y HATU (83 mg, 0,22 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se añadió metanamina (2N en THF, 0,109 ml, 0,217 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵,N⁷-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (16 mg, 28 %). CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]⁺ = 343

Ejemplo 25: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,085 ml, 0,61 mmol) y HATU (150 mg, 0,395 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se añadió (1S,2S)-2-metilciclopropanamina (28,1 mg, 0,395 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (39 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,00 min, [M+H]⁺ = 383

Ejemplo 26: (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

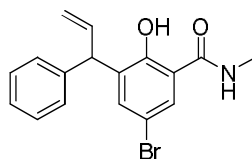


- Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (1,9 g, 5,8 mmol), clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (1,02 g, 7,50 mmol), HATU (2,85 g, 7,50 mmol) y Et₃N (2,010 ml, 14,42 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 0,5 N de HCl (20 ml), a una solución acuosa 1 N de NaOH (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar una goma de color amarillo pálido. La purificación de este resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 100 g, gradiente : 0 al 80 % (EtOH al 25 %/EtOAc) en ciclohexano) dio (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (1,90 g, 80 %) en forma de un sólido incoloro.
- CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 411
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (c, J = 4,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 1H), 4,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 3,0, 8,5 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H).

15 Ejemplo 26 Preparación alternativa

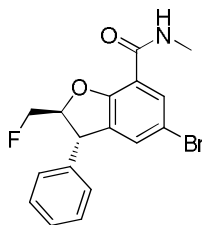
El Ejemplo 26 también se preparó mediante un procedimiento alternativo sintético. Se prepararon determinados intermedios en este procedimiento mediante los procedimientos descritos a continuación.

5-Bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida



- Se disolvió 5-bromo-2-(cinamiloxi)benzoato (1 en peso) en N-metil-2-pirrolidona anhidra (NMP) (3,5 vol). El alimento se bombeó a 1,45 ml/min (tiempo de residencia de 2,76 min) a través de un reactor de tubo calentado de acero inoxidable de 4 ml a 250 °C con una presión de retorno de 0,4 MPa (4 bar). A la solución en bruto de 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-fenilalil)benzoato de metilo se le añadió una solución acuosa de metanamina (40 % p/p, 3 equiv.). La solución se agitó durante una hora. El pH se ajustó usando HCl 8 M (0,9 vol, 2,5 equiv.) a pH 5. Se añadió TBME (9 vol) y se lavó con agua (2 x 9 vol). La fase acuosa se volvió a extraer con TBME (6,5 vol), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 vol), después salmuera (4 vol), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío hasta un aceite de color pardo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente al 30 % (EtOAc en hexanos) para dar 5-bromo-2-hidroxi-N-metil-3-(1-fenilalil)benzamida (rendimiento del 58,3 %) en forma de un aceite pegajoso de color pardo

30 (+/-)(2S,3S)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida



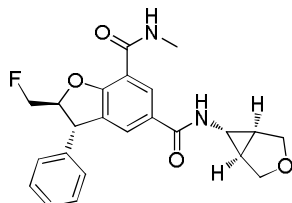
- Se suspendió (+/-)(2S,3S)-5-bromo-2-(hidroximetil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (54,7 g, 151 mmol) en DCM (400 ml) y se agitó en N₂, enfriándose en un baño de hielo. Después, se añadió DIPEA (92 ml, 529 mmol), seguido de trihidrofluoruro de trietilamina (30,1 ml, 181 mmol) y fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (32,5 ml, 181 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h, dejándola calentar a ta. La mezcla se inactivó por adición (cautelosa) de una solución de bicarbonato sódico (500 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min, después la capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1 M (500 ml). El disolvente se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOAc al 5-60 %/ciclohexano para dar (2S,3S)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (42,2 g, 116 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido

incoloro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,21 min, $[MH]^+ = 364$

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,85 (d, J = 5,0 Hz, 3 H) 4,68 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 4,80 - 4,92 (m, 1 H) 5,03 - 5,16 (m, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 2 H) 7,73 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1 H) 7,88 (c, J = 5,0 Hz, 1 H)

(+/-)(2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

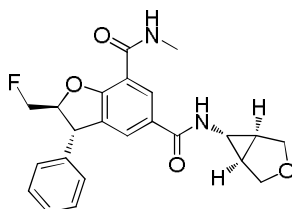


Se añadieron (+/-)(2S,3S)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (44,9 g, 123 mmol), (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (21,73 g, 160 mmol), PdOAc₂ (1,384 g, 6,16 mmol), xantphos (3,57 g, 6,16 mmol), 2,6-lutidina (35,9 ml, 308 mmol) y 1,4-Dioxano (500 ml) a un recipiente encamisado de 1 litro equipado con un agitador de barra superior y la admisión de gas, después el recipiente se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con nitrógeno x 3, después se relleno con monóxido de carbono y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche con agitación vigorosa. La suspensión resultante de color pardo se dispensó a una botella de vidrio de 1 litro, el recipiente se lavó con 2 x 100 ml de metanol y los lavados se añadieron a la mezcla de reacción, dando una solución de color pardo oscuro, transparente. La solución se evaporó hasta aproximadamente la mitad de su volumen original, después se diluyó con DCM (2 litros) y se lavó con HCl 1 M (2 x 1 litro) y una mezcla de salmuera saturada y agua (500 ml de cada una). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. El producto en bruto se suspendió en éter dietílico (500 ml) y se agitó durante 30 min, después se filtró y el sólido se secó en el horno de vacío durante una noche para dar (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (47,9 g, 117 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, este se combinó con 70 g del mismo material de los otros lotes, dando 120 g en total. El sólido se disolvió en DCM y metanol. Se añadió resina Si Tiol (número de catálogo Silicycle R51030B) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se filtró y el sólido se lavó con MeOH al 10 %/DCM. El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. Se añadió EtOAc al matraz de evaporación, que giró a presión atmosférica en el Buchi durante 30 min, después el matraz se retiró y la suspensión se dejó en reposo durante 1 h. El producto se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (500 ml) y éter (500 ml), después se secó en el horno de vacío para dar (+/-) (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (98,9 g, 241 mmol) en forma de un beis pálido.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,91 min, $[M+H]^+ = 411$

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,45 (d, J = 4,2 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,25 - 7,45 (m, 5 H) 5,04 - 5,19 (m, 1 H) 4,91 - 4,99 (m, 1 H) 4,77 - 4,87 (m, 1 H) 4,62 - 4,74 (m, 1 H) 3,83 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 3,61 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2 H) 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3 H) 2,55 (dt, J = 4,2, 2,4 Hz, 1 H) 1,80 - 1,90 (m, 2 H)

(2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (+/-) (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (24 g) por HPLC quiral. El racemato (150 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) + DCM (1 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectaron 3,5 ml de la solución en la columna (EtOH al 75 % [+isopropilamina al 0,2 %] / heptano [+isopropilamina al 0,2 %], caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel IC (5 μ m), lote n.º IC10028-01).

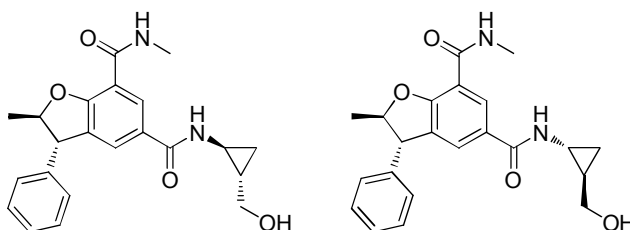
También se disolvió el racemato (400-500 mg) en EtOH (2 ml) + DCM (3 ml) con calentamiento. Inyección: se inyectaron 5 ml de la solución en la columna (EtOH al 75 % [+isopropilamina al 0,2 %] / heptano [+isopropilamina al 0,2 %], caudal = 60 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 5 cm x 20 cm de Chiralcel IC (20 μ m), (envase propio). Las fracciones a los 11-14 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-

dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (10,88 g)

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,89 min, [MH]⁺ = 411.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, J = 4,2 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,24 - 7,43 (m, 5 H) 5,02 - 5,18 (m, 1 H) 4,90 - 5,00 (m, 1 H) 4,77 - 4,87 (m, 1 H) 4,63 - 4,74 (m, 1 H) 3,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 3,61 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2 H) 2,87 (d, J = 4,6 Hz, 3 H) 2,55 (dt, J = 4,2, 2,4 Hz, 1 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H)

Ejemplos 27 y 28: (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida y (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida

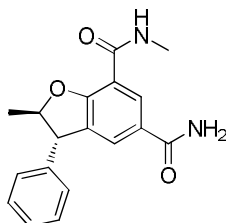


Se purificó (2*S*,3*S*)-N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg) por cromatografía quiral:

- Procedimiento analítico: Aproximadamente 35 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml); se diluyeron 50 ul en 1 ml de EtOH y se inyectaron en la columna. Elución: EtOH al 25 % (+Isopropilamina al 0,2 % p/p) en heptano (+Isopropilamina al 0,2 % p/p), f = 1,0 ml/min, longitud de onda 280 nm. Columna de Chiralpak AD-H (250x4,6 mm).
- Procedimiento preparativo: Aproximadamente 35 mg de material se disolvieron en EtOH (4 ml). Inyecciones: Se inyectaron 0,75 ml de la solución en la columna. Elución: EtOH al 25 % (+Isopropilamina al 0,2 % p/p) en heptano (+Isopropilamina al 0,2 % p/p), f = 40 ml/min, longitud de onda 280 nm. Columna de Chiralpak AD-H (250x30 mm, 5 micrómetros).

Este dio (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (5 mg, 29 %) y (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (5 mg, 29 %).

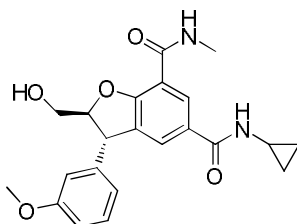
Ejemplo 29: (2*R*,3*S*)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (92 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (0,045 ml, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después se trató con hidróxido de amonio (0,2 ml, 5,14 mmol). La solución resultante se agitó durante un adicional de 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2*R*,3*S*)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (13 mg, 26 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]⁺ = 311

Ejemplo 30: (2*S*^{*},3*S*^{*})-N⁵-Ciclopropil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida

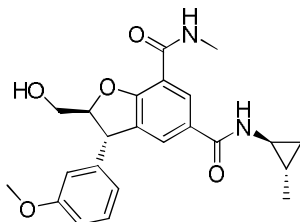


Una solución de ácido (2*S*^{*},3*S*^{*})-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobencofuran-5-

carboxílico (46 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (63,6 mg, 0,167 mmol) y NEt_3 (0,036 ml, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min, antes de tratarse con ciclopropilamina (0,012 ml, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio $(2S^*,3S^*)$ - N^5 -ciclopropil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^7 -metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 49 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,83 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$

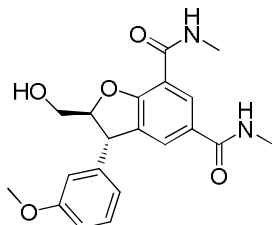
Ejemplo 31: $(2S^*,3S^*)$ -2-(Hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^7 -metil- N^5 -((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido $(2S^*,3S^*)$ -2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (110 mg, 0,308 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (152 mg, 0,400 mmol) y NEt_3 (0,086 ml, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de tratarse con (1S,2S)-2-metilciclopropanamina (49,7 mg, 0,462 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio $(2S^*,3S^*)$ -2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^7 -metil- N^5 -((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (84 mg, 66 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,91 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411$

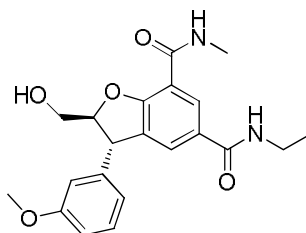
Ejemplo 32: $(2S^*,3S^*)$ -2-(Hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^5 , N^7 -dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido $(2S^*,3S^*)$ -2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (110 mg, 0,308 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (152 mg, 0,400 mmol) y NEt_3 (0,086 ml, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min, antes de tratarse con metanamina (2N en THF, 0,308 ml, 0,616 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio $(2S^*,3S^*)$ -2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^5 , N^7 -dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (14 mg, 12 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,76 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371$

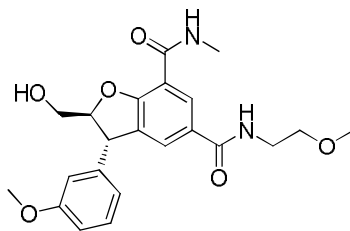
Ejemplo 33: $(2S^*,3S^*)$ - N^5 -Etil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)- N^7 -metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido $(2S^*,3S^*)$ -2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (42,6 mg, 0,112 mmol) y

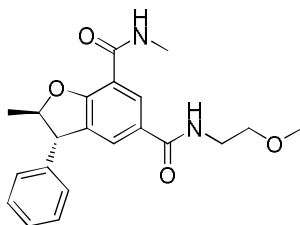
Et₃N (0,016 ml, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de tratarse con etanamina (2 M en THF, 0,12 ml, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua (10 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio (2S*,3S*)-N⁵-etil-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (20 mg, 47 %) en forma de una goma incolora.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,82 min, [M+H]⁺ = 385

Ejemplo 34 (2S*,3S*)-2-(Hidroximetil)-N⁵-(2-metoxietil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



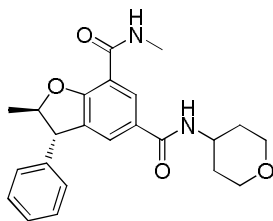
Una solución de ácido (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoi)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (63,8 mg, 0,168 mmol) y Et₃N (0,039 ml, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de tratarse con 2-metoxietanamina (15,8 mg, 0,210 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua (10 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOH al 0-25 % en EtOAc) dio (2S*,3S*)-2-(hidroximetil)-N⁵-(2-metoxietil)-3-(3-metoxifenil)-N⁷-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (48 mg, 83 %) en forma de una goma incolora.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,80 min, [M+H]⁺ = 415

Ejemplo 35: (2R,3S)-N⁵-(2-Metoxietil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (92 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (0,045 ml, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de tratarse con 2-metoxietanamina (12,1 mg, 0,161 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g) dio (2R,3S)-N⁵-(2-metoxietil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (51 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,97 min, [M+H]⁺ = 369

Ejemplo 36: (2R,3S)-N⁷,2-Dimetil-3-fenil-N⁵-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

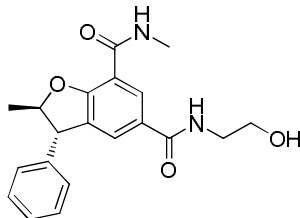


Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoi)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (92 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (0,090 ml, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de tratarse con clorhidrato de tetrahydro-2H-piran-4-amina (44,2 mg, 0,321 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g) dio (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-N⁵-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-

dicarboxamida (30 mg, 47 %) en forma de un sólido incoloro.

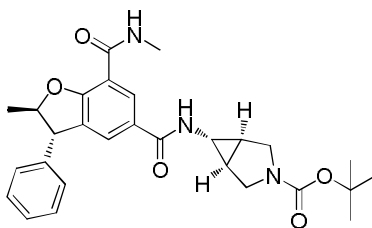
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,98 min, $[M+H]^+ = 395$

Ejemplo 37: (2R,3S)-N⁵-(2-hidroxiethyl)-N⁷,2-Dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



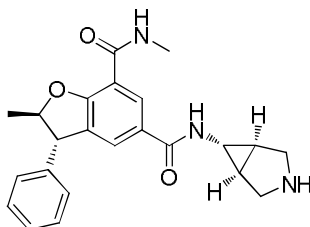
- 5 Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (30 mg, 0,096 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (55,0 mg, 0,145 mmol) y Et₃N (0,054 ml, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de tratarse con 2-aminoetanol (11,8 mg, 0,193 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío.
- 10 La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-(2-hidroxiethyl)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro.
- CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,87 min, $[M+H]^+ = 355$

Ejemplo 38 6-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-terc-butilo



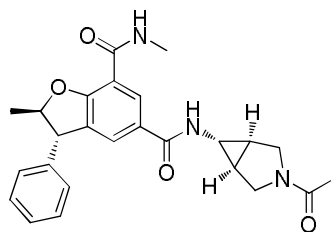
- 15 Una solución de HATU (216 mg, 0,569 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,211 ml, 1,56 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (118 mg, 0,379 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de tratarse con 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-terc-butilo (98 mg, 0,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP
- 20 (procedimiento a pH elevado) dio 6-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-terc-butilo (175 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.
- CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,19 min, $[M+H]^+ = 492$

Ejemplo 39: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



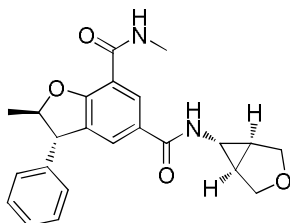
- 25 Una solución de 6-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6s)-terc-butilo (150 mg, 0,305 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX2 de 5 g, que se lavó con MeOH (20 ml),
- 30 que eluyó después con una solución 2 N de NH₃ en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (100 mg, 84 %).
- CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,89 min, $[M+H]^+ = 392$

Ejemplo 40: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-Acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



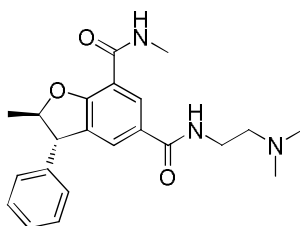
5 Una solución de (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg, 0,089 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,012 ml, 0,089 mmol) y cloruro de acetilo (6,4 μl, 0,089 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de purificarse por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,91 min, [M+H]⁺ = 434

Ejemplo 41: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



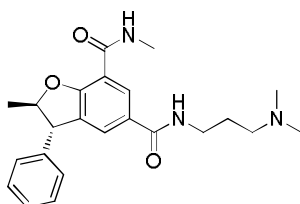
10 Una solución de HATU (82 mg, 0,28 mmol) y Et₃N (0,081 ml, 0,58 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (25 mg, 0,18 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (34 mg, 60 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 393

Ejemplo 42: (2R,3S)-N⁵-(2-(Dimetilamino)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



20 Una solución de HATU (82 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,081 ml, 0,58 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina (25,5 mg, 0,289 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-(2-(dimetilamino)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 45 %). CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 382

Ejemplo 43: (2R,3S)-N⁵-(3-(Dimetilamino)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

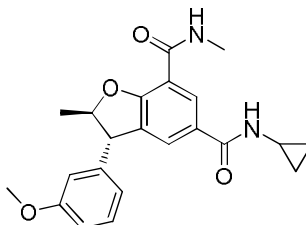


Una solución de HATU (82 mg, 0,22 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,081 ml,

0,58 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con N¹,N¹-dimetilpropano-1,3-diamina (29,5 mg, 0,289 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-(3-(dimetilamino)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 44 %).

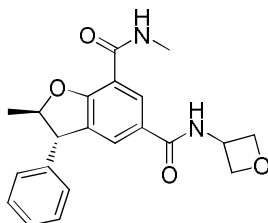
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 396

Ejemplo 44: (2R*,3S*)-N⁵-Ciclopropil-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de metanosulfonato de ((2S*,3S*)-5-(ciclopropilcarbamoil)-3-(3-metoxifenil)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (90 mg, 0,19 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se trató con LiBH₄ (24,8 mg, 1,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se dejó sin agitar a temperatura ambiente durante 10 días, después se diluyó con EtOAc (20 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 min, después las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio (2R*,3S*)-N⁵-ciclopropil-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (45 mg, 62 %) en forma de una espuma incolora. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, [M+H]⁺ = 381

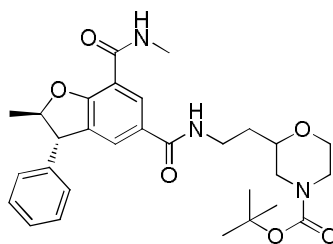
Ejemplo 45: (2R,3S)-N⁷,2-Dimetil-N⁵-(oxetan-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de HATU (82 mg, 0,22 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,081 ml, 0,58 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,145 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con oxetan-3-amina (21,1 mg, 0,289 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(oxetan-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg, 57 %).

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 367

Ejemplo 46: 2-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

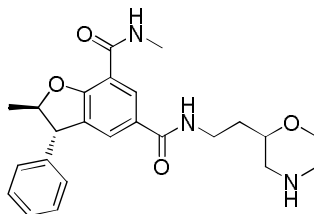


Una solución de HATU (92 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,090 ml, 0,64 mmol) y ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con 2-(2-aminoetil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (44,4 mg, 0,193 mmol, que puede obtenerse de acuerdo con Dowle, Michael Dennis y col, PCT Int. Appl., 2003097618). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 25 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio 2-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 60 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,20 min, $[M+H]^+ = 524$

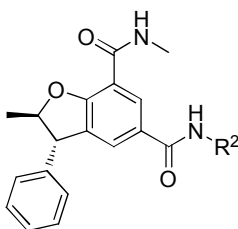
5 **Ejemplo 47: (2R,3S)-N⁷,2-Dimetil-N⁵-(2-(morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida.**



10 Una solución de 2-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,086 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1 ml) y la solución resultante aún se dejó en reposo durante 1 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH (3 ml) y se cargó en un cartucho SCX de 2 g, que se lavó con MeOH (10 ml), después se eluyó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH. Las fracciones de amoníaco se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,20 min, $[M+H]^+ = 424$

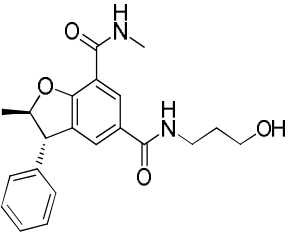
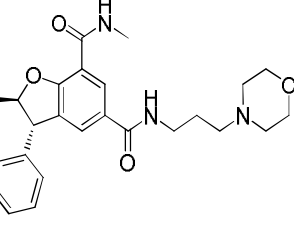
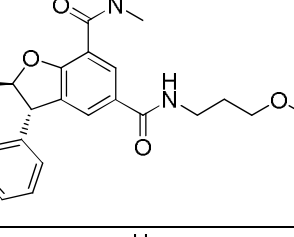
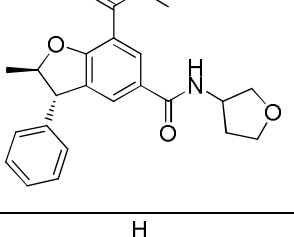
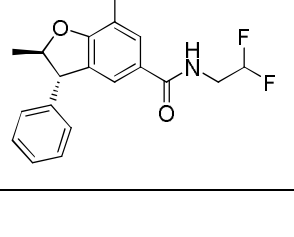
Ejemplos 48-52:



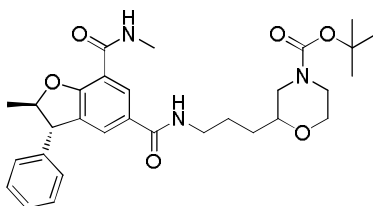
15 Procedimiento general:
Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (30 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (55,0 mg, 0,145 mmol) y NEt₃ (19,5 mg, 0,193 mmol) y la solución resultante se agitó durante 20 min a esta temperatura, después se trató con la amina primaria (0,145 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se purificó directamente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar el ejemplo correspondiente en forma de un sólido de color blanquecino en todos los casos.

Las siguientes aminas se usaron por los ejemplos 48 a 52, respectivamente:

- 3-aminopropan-1-ol (10,9 mg)
- 25 - 3-morfolinopropan-1-amina (20,8 mg)
- 3-metoxipropan-1-amina (12,9 mg)
- tetrahidrofurano-3-amina (12,6 mg),
- 2,2-difluoroetanamina (11,7 mg)

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Masa obtenida (mg), rendimiento	Tiempo de retención (procedimiento a pH elevado)	[M+H] ⁺
48		(2R,3S)-N ⁵ -(3-hidroxipropil)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	23 (65 %)	0,89	369
49		(2R,3S)-N ⁷ ,2-dimetil-N ⁵ -(3-morfolinopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	18 (43 %)	0,96	438
50		(2R,3S)-N ⁵ -(3-metoxipropil)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	16 (43 %)	1,01	383
51		(2R,3S)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-N ⁵ -(tetrahidrofurano-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	18 (49 %)	0,96	381
52		(2R,3S)-N ⁵ -(2,2-difluoroetil)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	22 (61 %)	1,05	375

Ejemplo 53: 2-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

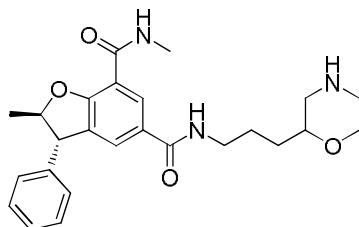


- 5 Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (30 mg, 0,096 mmol) in DMF (1 ml) a temperatura ambiente se trató con NEt₃ (19,5 mg, 0,193 mmol) y HATU (55,0 mg, 0,145 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de tratarse con 2-(3-

aminopropil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar 2-(3-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

5 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,21 min, $[M+H]^+ = 538$

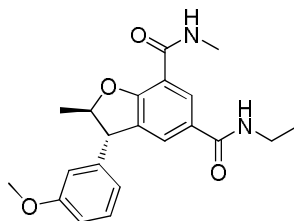
Ejemplo 54: (2*R*,3*S*)-*N*⁷,2-Dimetil-*N*⁵-(3-(morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 2-(3-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,056 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (2,0 ml, 26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX de 2 g. Este se lavó con MeOH (10 ml), que eluyó después con una solución 2 N de NH₃ en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (2*R*,3*S*)-*N*⁷,2-dimetil-*N*⁵-(3-(morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (24 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

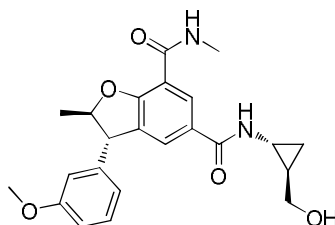
10 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,65 min, $[M+H]^+ = 438$

Ejemplo 55: (2*R*,3*S*)-*N*⁵-etil-3-(3-metoxifenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



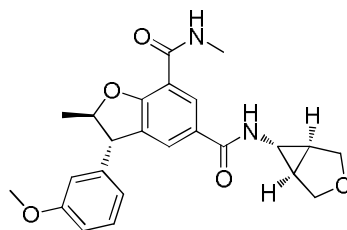
Una solución de ácido (2*R*,3*S*)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (125 mg, 0,366 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (209 mg, 0,549 mmol) y NEt₃ (0,102 ml, 0,732 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min, después se trató con etanamina (2N en THF, 0,366 ml, 0,732 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con agua (2 * 10 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar (2*R*,3*S*)-*N*⁵-etil-3-(3-metoxifenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (110 mg, 82 %) en forma de una espuma incolora. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,00 min, $[M+H]^+ = 369$

25 **Ejemplo 56: (2*R*,3*S*)-*N*⁵-((1*R*,2*R*)-2-(Hidroximetil)ciclopropil)-3-(3-metoxifenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



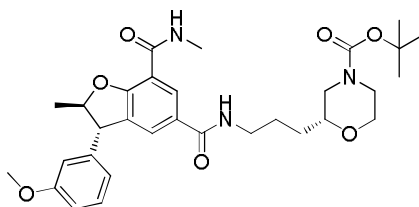
Un matraz se cargó con ácido (2*R*,3*S*)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (40 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)metanol (18 mg, 0,15 mmol), HATU (66,8 mg, 0,176 mmol) y Et₃N (0,016 ml, 0,12 mmol), después se rellenó con DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se purificó directamente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2*R*,3*S*)-*N*⁵-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(3-metoxifenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (28 mg, 58 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,89 min, $[M+H]^+ = 411$

35 **Ejemplo 57: (2*R*,3*S*)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-metoxifenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



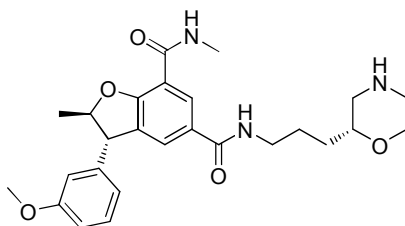
5 Una solución de HATU (75 mg, 0,20 mmol) y Et₃N (73,5 μl, 0,527 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (25 mg, 0,18 mmol) y ácido (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (37 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 423

10 **Ejemplo 58:** 2-(3-((2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo



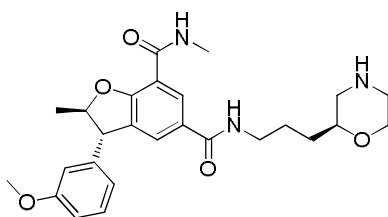
15 Una solución de HATU (75 mg, 0,20 mmol) y Et₃N (73,5 μl, 0,527 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (41,9 mg, 0,171 mmol) y ácido (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (45 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio 2-(3-((2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (45 mg, 60 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,19 min, [M+H]⁺ = 568

20 **Ejemplo 59:** (2R,3S)-3-(3-Metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((R)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



25 Una solución de 2-(3-((2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX de 5 g, que se lavó con MeOH (10 ml) y que eluyó después con NH₃ 2 N en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((R)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg, 91 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,63 min, [M+H]⁺ = 468

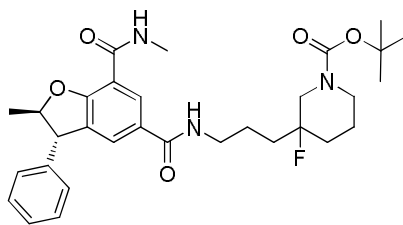
30 **Ejemplo 60:** (2R,3S)-3-(3-Metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((S)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de HATU (50,1 mg, 0,132 mmol) y Et₃N (49,0 µl, 0,352 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (27,9 mg, 0,114 mmol) y ácido (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico (30 mg, 0,088 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP dio un sólido incoloro que se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH, después se cargó en un cartucho SCX de 5 g, que se lavó con MeOH (10 ml), después eluyó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-3-(3-(3-metoxifenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(3-((S)-morfolin-2-il)propil)-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg, 85 %) en forma de una goma incolora.

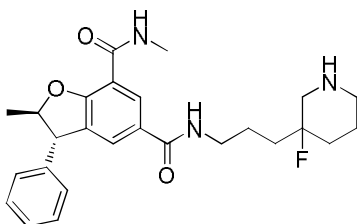
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,63 min, [M+H]⁺ = 468

Ejemplo 61: 3-fluoro-3-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



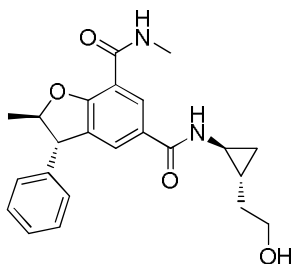
Una solución de ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) y 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (66,9 mg, 0,257 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (147 mg, 0,385 mmol) y Et₃N (0,036 ml, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio 3-fluoro-3-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 74 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,27 min, [M+H-Boc]⁺ = 454

Ejemplo 62: (2R,3S)-N⁵-(3-(3-Fluoropiperidin-3-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida



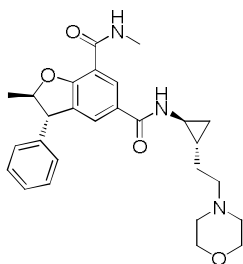
Una solución de 3-fluoro-3-(3-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,181 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX de 5 g, que se lavó con MeOH (20 ml), después se eluyó con una solución 2 N de NH₃ en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (2R,3S)-N⁵-(3-(3-fluoropiperidin-3-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (75 mg, 92 %). CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, [M+H]⁺ = 454

Ejemplo 63: (2R,3S)-N⁵-((1S*,2R*)-2-(2-Hidroxietil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida



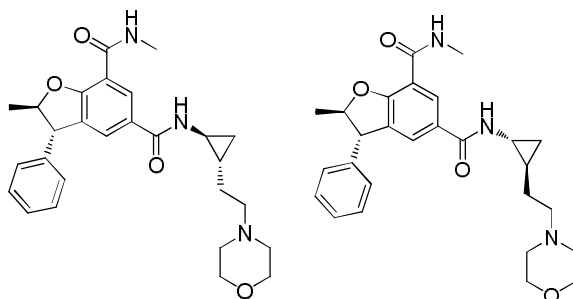
5 Una solución de 2-((1*R**,2*S**)-2-aminociclopropil)etanol (71,5 mg, 0,707 mmol) y ácido (2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (110 mg, 0,353 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con Et₃N (0,098 ml, 0,707 mmol) y HATU (202 mg, 0,530 mmol) y la mezcla resultante se dejó en reposo a esta temperatura durante 16 h antes de lavarse con agua (2 x 5 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*S**,2*R**)-2-(2-Hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (160 mg, 115 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 395

10 **Ejemplo 64: (2*R*,3*S*)-N⁷,2-Dimetil-N⁵-((1*S**,2*S**)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



15 Una solución de (2*R*,3*S*)-N⁵-((1*S**,2*R**)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (100 mg, 0,254 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente y se añadió peryodinano de Dess-Martin (161 mg, 0,380 mmol), después la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua (5 ml) y se secó usando una frita hidrófoba. Después, la solución se trató con morfolina (0,044 ml, 0,51 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (215 mg, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2*R*,3*S*)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1*S**,2*S**)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (95 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]⁺ = 464

25 **Ejemplos 65 y 66: (2*R*,3*S*)-N⁷,2-Dimetil-N⁵-((1*S*,2*S*)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida y (2*R*,3*S*)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1*R*,2*R*)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



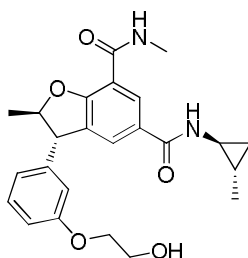
El Ejemplo 64 (60 mg) se purificó por cromatografía quiral como sigue a continuación:

- 30
- Procedimiento analítico: Aproximadamente 0,5 mg de material se disolvieron en EtOH al 50 %/heptano (1 ml) y se inyectaron 20 ul de la solución resultante en la columna. Eluyente: EtOH al 25 % (+isopropilamina al 0,2 %)/heptano, caudal = 1,0 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralpak AD-H
 - Procedimiento prep.: Aproximadamente 60 mg de material se disolvieron en EtOH (1,5 ml). Inyecciones (3 en total): Se inyectaron 0,5 ml de la solución en la columna. Eluyente: EtOH al 30 % (+isopropilamina al 0,2 %)/heptano

(+isopropilamina al 0,2 %), flujo = 30 ml/min, longitud de onda 215 nm. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak AD-H (5 μ m).

5 Esto purificación dio (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 83 %) como el enantiómero que eluyó rápido y (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1R,2R)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 83 %) como el enantiómero que eluyó lento.

Ejemplo 67: (2R*,3S*)-3-(3-(2-Hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

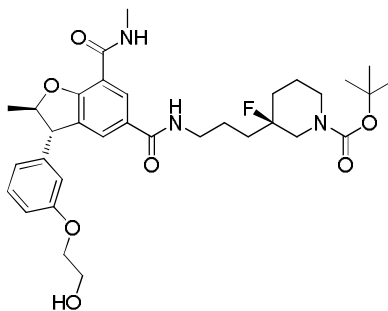


10 Una solución de 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de (2R*,3S*)-etilo (13 mg, 0,033 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución acuosa 2 N de NaOH (0,5 ml, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se disolvió en agua (2 ml) y se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl a pH 2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar una goma incolora. Esta goma se disolvió en DCM (2 ml) y la solución resultante se trató con HATU (12 mg, 0,033 mmol), Et₃N (4,5 μ l, 0,033 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-2-metilciclopropanamina (3,5 mg, 0,033 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (4,4 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.

15

20 CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,91 min, [M+H]⁺ = 425

Ejemplo 68: 3-fluoro-3-(3-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de(S)-terc-butilo

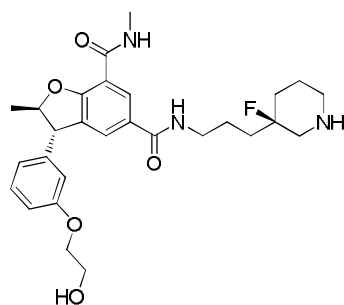


25 Un matraz se cargó con ácido (2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (13 mg, 0,035 mmol), 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12 mg, 0,046 mmol), HATU (17 mg, 0,046 mmol) después se rellenó con DCM (2 ml) y la mezcla resultante se trató a temperatura ambiente con Et₃N (4,9 μ l, 0,035 mmol), después se agitó a esta temperatura durante 2 h, antes de diluirse con DCM, se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar 3-fluoro-3-(3-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (22 mg, 102 %) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

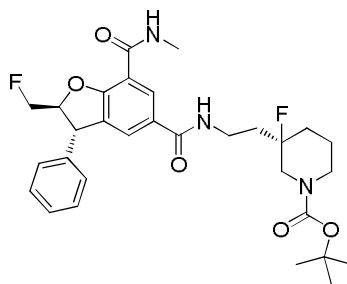
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,10 min, [M+H]⁺ = 614

Ejemplo 69: (2R*,3S*)-N⁵-(3-((R)-3-Fluoropiperidin-3-il)propil)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 3-fluoro-3-(3-((2*R**3*S**)-3-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoyl)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (200 μ l, 2,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a esta temperatura, después se concentró al vacío. El resto obtenido se disolvió en MeOH (2 ml) y se cargó en un cartucho SCX de 5 g, que después se lavó con MeOH (20 ml) y después se eluyó con NH_3 2 N en MeOH. Las fracciones de amoníaco se concentraron al vacío para dar (2*R**3*S**)-*N*⁵-(3-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)propil)-3-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (15 mg, 90 %) en forma de una goma incolora. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,85 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$

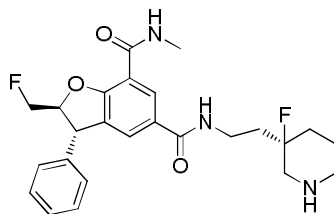
Ejemplo 70: 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



Una solución de ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-(2-aminoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (50 mg, 0,20 mmol), HATU (57,7 mg, 0,152 mmol) y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM, y se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa 0,5 N de NaOH y una solución acuosa 0,5 N de HCl, y después se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (56 mg, 66 %) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,17 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558$

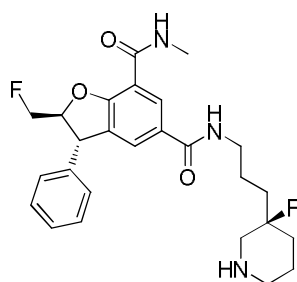
Ejemplo 71: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (56 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1,0 ml, 13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,61 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458$

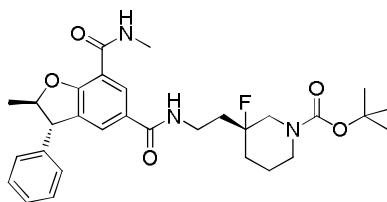
Ejemplo 72: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-(3-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)propil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (60 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-(3-aminopropil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (60 mg, 0,23 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y Et₃N (0,025 ml, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La solución se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa 0,5 N de NaOH y una solución acuosa 0,5 N de HCl, y después se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar una goma incolora. Este resto se disolvió en DCM (5 ml) y la solución resultante se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((R)-3-fluoropiperidin-3-il)propil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (68 mg, 79 %) en forma de una espuma incolora.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 472

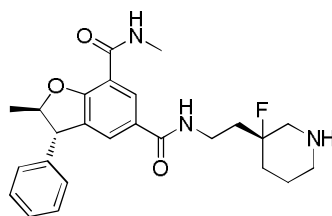
Ejemplo 73: 3-fluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



Un matraz se cargó con ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol), HATU (117 mg, 0,308 mmol) y DIPEA (0,090 ml, 0,51 mmol) después se rellenó con DMF (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de tratarse con 3-(2-aminoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (63,3 mg, 0,257 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % p/p de LiCl, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: 0-70 % (EtOH al 25 %:EtOAc) en DCM) dio 3-fluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (95 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,21 min, [M+H]⁺ = 540

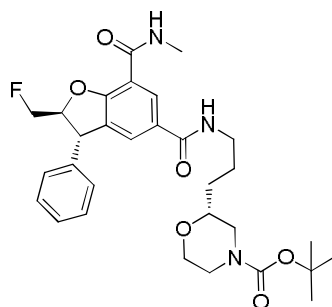
Ejemplo 74: (2R,3S)-N⁵-(2-((R)-3-Fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 3-fluoro-3-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (95 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,014 ml, 0,18 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h antes de concentrarse al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2R,3S)-N⁵-(2-((R)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (51 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,63 min, [M+H]⁺ = 440

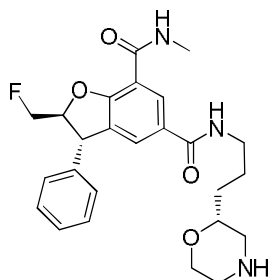
Ejemplo 75: 2-(3-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



Se disolvieron ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se disolvió 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (40,8 mg, 0,167 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se disolvió 2-(3-aminopropil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (20 mg, 0,082 mmol) en DMF (0,327 ml) y después se añadió a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución al 10 % p/p de LiCl, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio 2-(3-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (68 mg, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,15 min, $[M+H]^+ = 456$

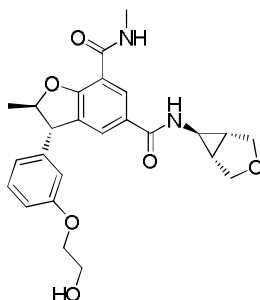
Ejemplo 76: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-*N*⁵-(3-((*R*)-morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 2-(3-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (68 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 min, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % p/p de LiCl, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se recogió en MeOH (3 ml) y eluyó a través de una columna Isolute de 500 mg de NH₂ con MeOH (la columna se lavó previamente con MeOH (~10 ml)). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-*N*⁵-(3-((*R*)-morfolin-2-il)propil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg, 45 %) en forma de una goma de color blanquecino.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,86 min, $[M+H]^+ = 456$

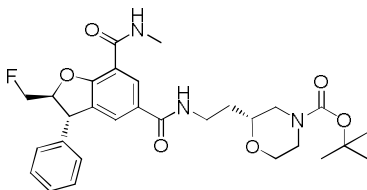
Ejemplo 77: (2*R*^{*},3*S*^{*})-*N*⁵-(1*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Un matraz se cargó con ácido (2*R*^{*},3*S*^{*})-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (67 mg, 0,090 mmol), HATU (41,2 mg, 0,108 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,27 mmol), después se rellenó con DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de tratarse con clorhidrato de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (12 mg, 0,090 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: 0-25 % (2 N NH₃ en MeOH) en DCM) dio (2*R*^{*},3*S*^{*})-N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (50 mg, 61 %) un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,82 min, [M+H]⁺ = 453

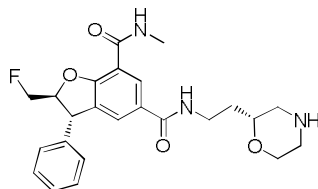
Ejemplo 78: 2-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



Se disolvieron ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol), HATU (76 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,088 ml, 0,50 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de tratarse con 2-(2-aminoetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (42,3 mg, 0,184 mmol) DMF (1 ml). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) dio 2-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (21 mg, 23 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]⁺ = 542

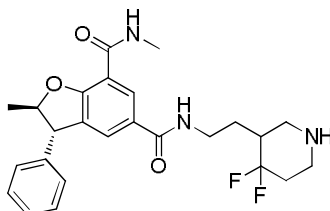
Ejemplo 79: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(2-((*R*)-morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 2-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (21 mg, 0,039 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La mezcla bifásica se agitó 20 min a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % de LiCl, se secaron a través de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH (3 ml) y eluyó a través de una columna Isolute de 500 mg de NH₂ con MeOH (la columna se lavó previamente con MeOH (~10 ml)). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(2-((*R*)-morfolin-2-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6 mg, 35 %) en forma de una goma blanquecina.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ = 442

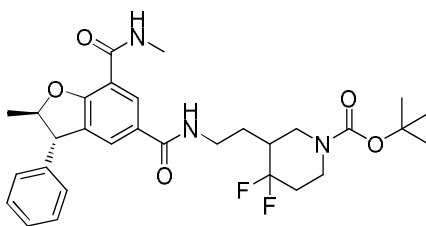
Ejemplo 80: (2*R*,3*S*)-N⁵-(2-(4,4-Difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 4,4-difluoro-3-(2-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (79 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH (3 ml) y eluyó a través de una columna Isolute de NH₂ (500 mg). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2*R*,3*S*)-N⁵-(2-(4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (31 mg, 48 %) en forma de una goma blanquecina.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, [M+H]⁺ = 458.

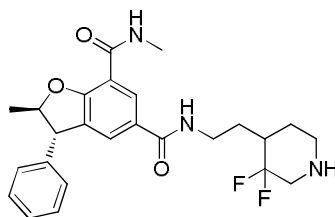
Ejemplo 81: 4,4-difluoro-3-(2-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron ácido (2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), HATU (73,3 mg, 0,193 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (59,4 mg, 0,225 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 3-(2-aminoetil)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM para dar 4,4-difluoro-3-(2-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (79 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,28 min, [M+H]⁺ = 558

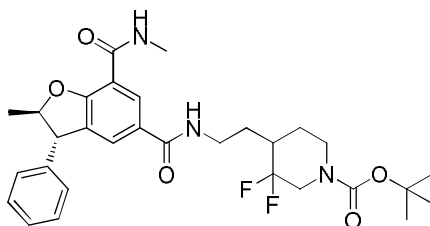
Ejemplo 82: (2*R*,3*S*)-N⁵-(2-(3,3-Difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 3,3-difluoro-4-(2-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,13 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH y eluyó a través de una columna de Isolute de 500 mg de NH₂. Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2*R*,3*S*)-N⁵-(2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 52 %) en forma de una goma blanquecina.

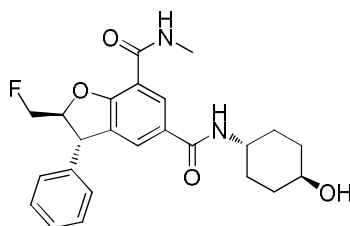
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ = 458

Ejemplo 83: 3,3-difluoro-4-(2-((2*R*,3*S*)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



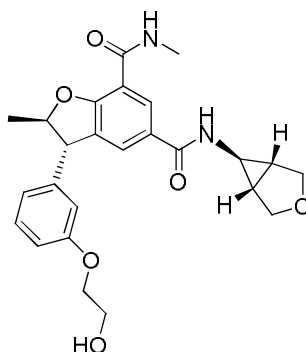
Se disolvieron ácido (2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), HATU (73,3 mg, 0,193 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió 4-(2-aminoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (59,4 mg, 0,225 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-(2-aminoetil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, después se secaron a través de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna SNAP de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar 3,3-difluoro-4-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,27 min, [M+H]⁺ = 558

Ejemplo 84: (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se agitaron ácido (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió *trans* amino ciclohexanol (21,0 mg, 0,182 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Este sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna SNAP10 Si) que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 %:EtOAc):DCM para dar (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (51 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,86 min, [M+H]⁺ = 427

Ejemplo 85: (2R*,3S*)-3-(3-(2-Hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

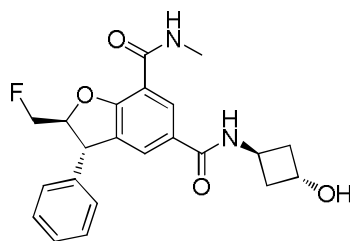


Se disolvieron ácido (2R*,3S*)-3-(3-(2-Hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (67 mg, 0,090 mmol), HATU (41,2 mg, 0,108 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,27 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (12 mg, 0,090 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos

orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH_3 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM para dar (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (50 mg, 61 %). Se purificó (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (47 mg, 0,10 mmol) por cromatografía quiral usando una columna 4,6 mm x 25 cm Chiralcel OD-H y que eluyó con Heptano : EtOH 70 : 30 para dar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (8,5 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,82 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$

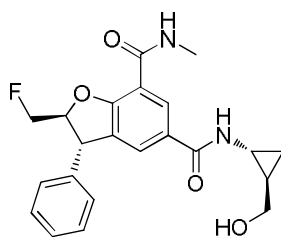
Ejemplo 86: (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se agitaron ácido (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 min antes de tratarse con clorhidrato de (1r,3r)-3-aminociclobutanol (22,5 mg, 0,182 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Este sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP10 Si) que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 %:EtOAc):DCM para dar (2S*,3S*)-2-(fluorometil)-N⁵-((1r,3r)-3-aminociclobutanol)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (52 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,82 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$

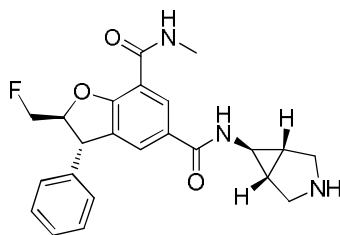
Ejemplo 87: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió clorhidrato de ((1R,2R)-2-aminociclopropil)metanol (22,5 mg, 0,182 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano seguido de NH_3 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (33 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,85 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$

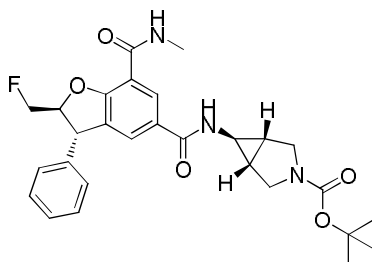
Ejemplo 88: (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 6-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-terc-butilo (140 mg, 0,275 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH y eluyó a través de una columna Isolute de 500 mg de NH₂ con MeOH. Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (53 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ = 410

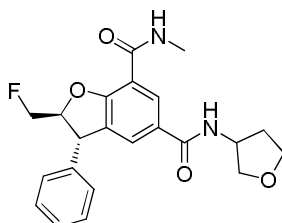
Ejemplo 89: 6-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-terc-butilo



Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol), HATU (139 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,159 ml, 0,911 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió 6-amino-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-terc-butilo (72,2 mg, 0,364 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 25 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar 6-((2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxamido)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-terc-butilo (140 mg, 90 %) as un aceite de color amarillo.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,13 min, [M+H]⁺ = 510

Ejemplo 90: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida

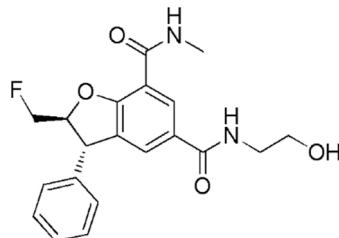


Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió tetrahidrofuran-3-amina (17,2 mg, 0,197 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar el material en bruto. El material en bruto se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-

2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofuran-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,90 min, [M+H]⁺ = 399

Ejemplo 91: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-hidroxietyl)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



5

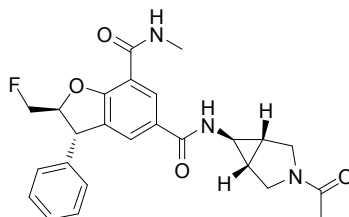
Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (43 mg, 0,13 mmol), HATU (59,6 mg, 0,157 mmol) y DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 2-aminoetanol (9,46 µl, 0,157 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar el material en bruto. El material en bruto se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-hidroxietyl)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (23 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

15

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 373

Ejemplo 92: (2S*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-Acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



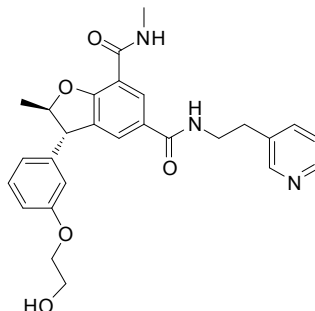
20

Se disolvió (2S*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg, 0,085 mmol) en anhídrido acético (1,00 ml, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1,5 h, después se concentró al vacío. El resto se co-evaporó en tolueno (4 ml), después se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar (2S*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (19 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]⁺ = 452

Ejemplo 93: (2R,3S)-3-(3-(2-Hidroxietyl)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etyl)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



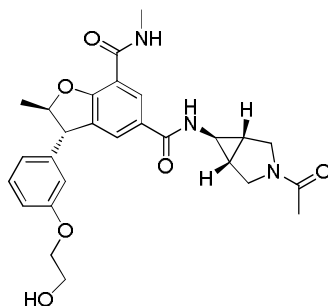
30

Se disolvieron ácido (2R,3S)-3-(3-(2-Hidroxietyl)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol), HATU (61,4 mg, 0,162 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,40 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió 2-(piridin-3-il)etanamina (19,7 mg, 0,162 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con agua

y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH_3 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar (2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (33 mg, 51 %) en forma de una goma blanquecina.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,83 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$

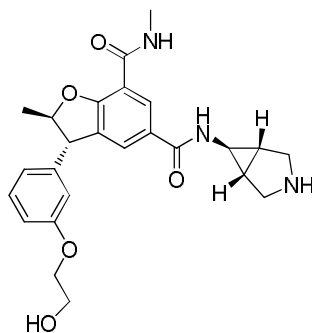
Ejemplo 94: (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-Acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se disolvió (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 0,071 mmol) en anhídrido acético (1,00 ml, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h, y después se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con tolueno, después se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH_3 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,78 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$

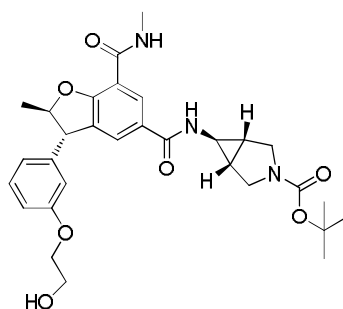
Ejemplo 95: (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de 6-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-*terc*-butilo (60 mg, 0,109 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0,50 ml, 6,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se agitó durante 20 min, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2R*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,75 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452$

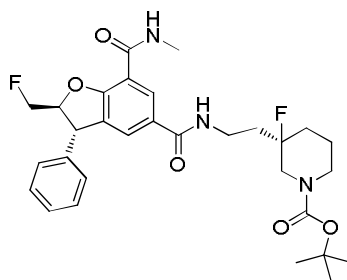
Ejemplo 96: 6-((2R*,3S*)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S,6S)-*terc*-butilo



Se disolvieron ácido (2*R**,3*S**)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol), HATU (61,4 mg, 0,162 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,40 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se disolvió 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,5*S*,6*s*)-*tert*-butilo (32,0 mg, 0,162 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/p de LiOH, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto obtenido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de SNAP Si de 10 g) que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 N al 0-25 % en 20:80 de MeOH:DCM en DCM para dar (1*R*,5*S*,6*s*)-*tert*-butil 6-((2*R**,3*S**)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (60 mg, 81 %) en forma de un aceite de color naranja/amarillo.

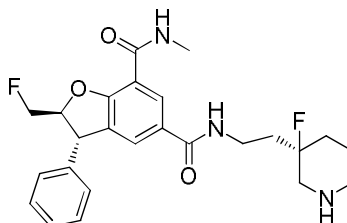
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,02 min, [M+H]⁺ = 552

Ejemplo 97: 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



Una solución de ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-(2-aminoetil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (50 mg, 0,20 mmol), HATU (57,7 mg, 0,152 mmol) y Et₃N (0,021 ml, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa 0,5 N de NaOH y una solución acuosa 0,5 N de HCl, y después se secó y se evaporó al vacío para dar 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (56 mg, 66 %) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Ejemplo 98: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

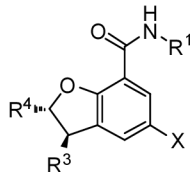


Una solución de 3-fluoro-3-(2-((2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (56 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (1,0 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-((*R*)-3-fluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (35 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]⁺ = 458

Ejemplos 99-108:

Los siguientes ejemplos han sido los menos activos de los dos enantiómeros obtenidos después de la purificación quiral de una mezcla racémica o han sido sintetizados a partir de un intermedio quiral de la estereoquímica mostrada a continuación:

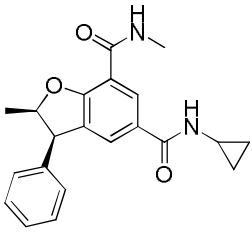
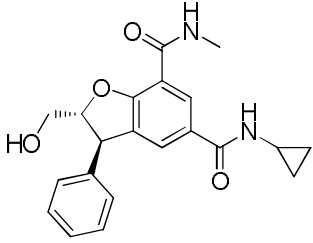
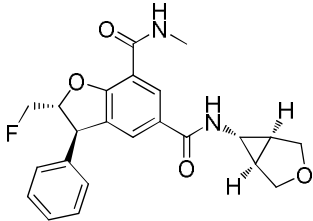
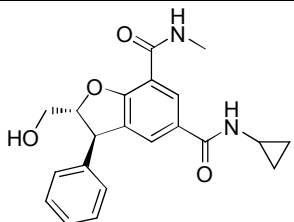
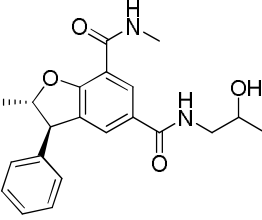
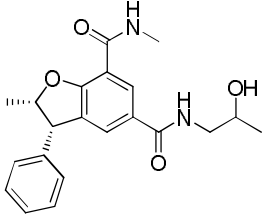


X = Br, COORy, Ry = alquilo C₁₋₂

5

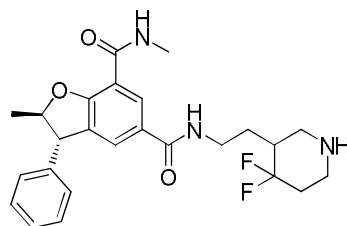
Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento a pH elevado)	[M+H] ⁺
99		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-N ⁵ -(3-(piperidin-4-il)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	1,03	436
100		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ ,N ⁷ ,2-trimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,9*	325
101		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -etil-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,97*	339
1102		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -ciclopropil-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,99	351

(continuación)

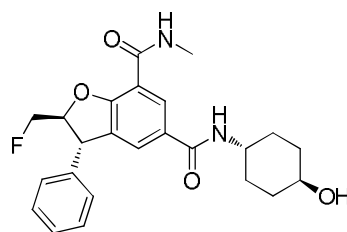
Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento a pH elevado)	[M+H] ⁺
103		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -ciclopropil-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,98*	351
104		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -ciclopropil-2-(hidroximetil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,79	367
105		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,88*	411
106		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -ciclopropil-2-(hidroximetil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,79*	367
107		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-N ⁵ -(2-hidroxiopropil)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,88	369
108		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-N ⁵ -(2-hidroxiopropil)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	0,88	369

* procedimiento fórmico

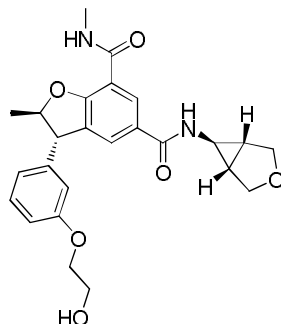
Ejemplo 109: (trans)-N⁵-(2-(4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-

dicarboxamida (mezcla diastereomérica)

5 Se disolvió 4,4-difluoro-3-(2-((trans)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla diastereomérica) (79 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió TFA (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se añadió NaHCO₃ (ac.) sat. (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH y eluyó a través de columna Isolute de 500 mg de NH₂, que eluyó con MeOH adicional. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para dar el producto (trans)-N⁵-(2-(4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla diastereomérica) (31 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 47,8 %), en forma de una goma blanquecina. CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 1,01 min, [M+H]⁺ = 458

Ejemplo 111: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamidadicarboxamida

15 Se agitaron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) a ta durante 5 min, se añadió trans amino ciclohexanol (21,0 mg, 0,182 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con 10 % p/p LiCl (ac.), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar un sólido de color blanco, este sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 %:EtOAc):DCM para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (51 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,86 min, [M+H]⁺ = 427

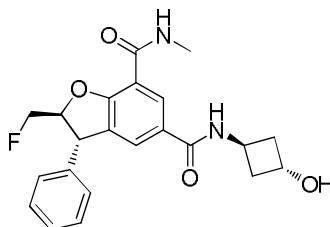
Ejemplo 112: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

30 Se purificó (+/-)(2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (60 mg) se purificó por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (2 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna (EtOH al 30 % / heptano, caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OD-H (5 µm), lote n.º ODH11158-01). Número total de inyecciones = 4. Las fracciones a los de 12-14 min se agruparon y se etiquetaron con el pico 2.

Las fracciones correspondientes al pico 2 se recogieron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (rendimiento 25 mg)

CLEM (2 min Fómico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 453.

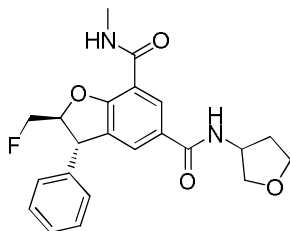
5 **Ejemplo 113: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



10 Se agitaron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) a ta durante 5 min, se añadió clorhidrato de (1r,3r)-3-aminociclobutanol (22,5 mg, 0,182 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con LiCl(ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar un sólido de color blanco. Este sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 %:EtOAc):DCM para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (52 mg, 0,131 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,82 min, [M+H]⁺ = 399

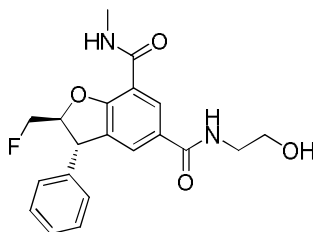
Ejemplo 114: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros)



20 Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), HATU (69,3 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se disolvió tetrahidrofuran-3-amina (17,2 mg, 0,197 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM y se añadió salmuera. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución al 10 % p/p de LiCl (ac.) y se añadió salmuera. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 M al 0-20 % en MeOH:DCM para dar el compuesto del título en bruto. Este se purificó adicionalmente usando un MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros) (30 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 50 %), en forma de un sólido de color blanco.

30 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,90 min, [MH]⁺ = 399.

Ejemplo 115: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-hidroxietil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

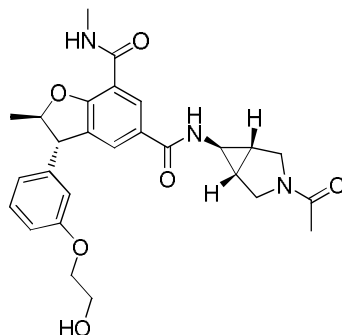


35 Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (43 mg, 0,13 mmol), HATU (59,6 mg, 0,157 mmol) y DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se añadió 2-aminoetanol (9,46 µl, 0,157 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de

reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p y salmuera. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de NH_3 2 M al 0-10 % en MeOH:DCM para dar el compuesto del título en bruto. El compuesto en bruto se purificó adicionalmente usando a MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-(2-hidroxi-etil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (23 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 47,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,81 min, [MH]⁺ = 373.

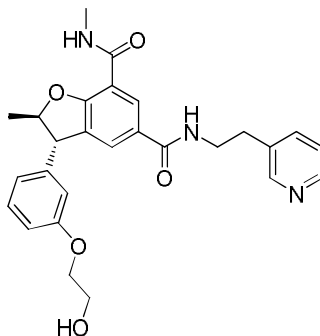
Ejemplo 116: (trans)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se disolvió (trans)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 0,071 mmol) (ejemplo 95) en anhídrido acético (1 ml, 10,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en N_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El resto se disolvió en tolueno (5 ml) y se concentró al vacío. El resto se recogió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de MeOH al 0-5 %:DCM para dar (trans)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6,0 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,78 min, [MH]⁺ = 494

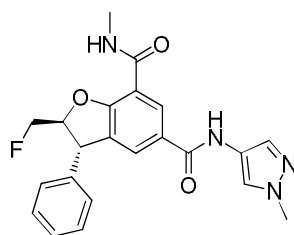
Ejemplo 117: (trans)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se agitaron ácido (trans)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol), HATU (61,4 mg, 0,162 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,40 mmol) en DMF (4 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se disolvió 2-(piridin-3-il)etanamina (19,7 mg, 0,162 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p y se añadió salmuera. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de MeOH al 0-5 %:DCM para dar (trans)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (33 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 51 %), en forma de una goma de color blanquecino.

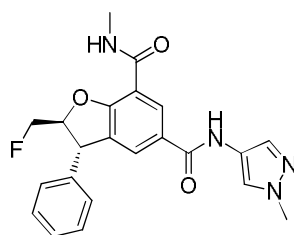
CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 476

Ejemplo 118: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



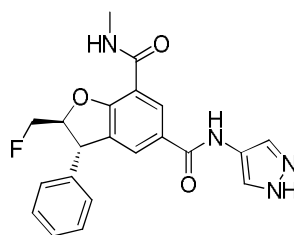
5 Se disolvieron ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (150 mg, 0,455 mmol), HATU (208 mg, 0,547 mmol) y DIPEA (0,239 ml, 1,37 mmol) en DMF (5 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (53,1 mg, 0,547 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron HATU (87 mg, 0,23 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-amina (22,1 mg, 0,228 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución (ac.) al 10 % p/p, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-7 % (NH₃ 2 M en MeOH):DCM para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (131 mg, 0,321 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,92 min, [MH]⁺ = 409

Ejemplo 119: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



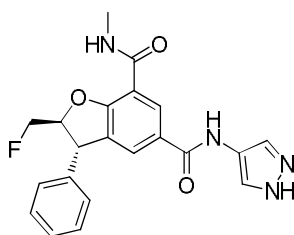
15 Se purificó (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (126 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (10 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectaron 0,5 ml de la solución en la columna; procedimiento isocrático 50:50 Heptano:Etanol caudal = 20 ml/min, detección de longitud de onda = 280 nm. Ref 400 nm, 100 nm, columna de 250 mm x 20 cm de Regis Whek-O1[R,R] (5 µm). Número total de inyecciones = 20. Las fracciones a los 16-19,5 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2R,3S)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (produjo 39 mg) CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,92 min, [MH]⁺ = 409

Ejemplo 120: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



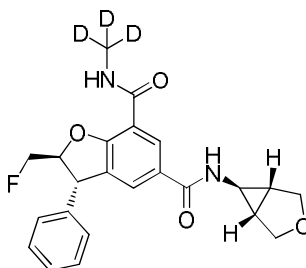
25 Se disolvieron ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (150 mg, 0,455 mmol), HATU (208 mg, 0,547 mmol), DIPEA (0,239 ml, 1,37 mmol) en DMF (5 ml) con agitación a ta durante 5 min. Se añadió 1H-pirazol-4-amina (45,4 mg, 0,547 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de NH₃ 2 M al 0-7 % en MeOH:DCM para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (65 mg, 0,16 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de una goma blanquecina. CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,87 min, [MH]⁺ = 395

35 **Ejemplo 121:** (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (62 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (2 ml). Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna; procedimiento isocrático al 15 % Etanol:Heptano; caudal = 20 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm. Ref 550 nm, 100 nm, Columna de 2 cm x 25 cm de Chiralcel OJ (10 μm). Número total de inyecciones = 2. Las fracciones a los 10-14 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (produjo 25 mg) CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,87 min, [MH]⁺ = 395

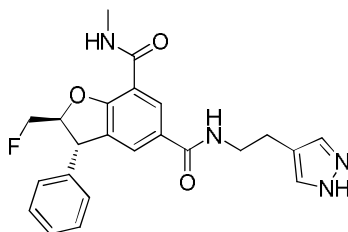
Ejemplo 122: (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se combinaron (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,272 mmol), xantphos (16 mg, 0,027 mmol), acetato de paladio (II) (6,1 mg, 0,027 mmol), DMAP (100 mg, 0,817 mmol), carbonilo de cobalto (100 mg, 0,272 mmol) y clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (55,4 mg, 0,408 mmol) en un vial microondas, que se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con nitrógeno, después se añadió 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se irradió a 100 °C en el reactor de microondas durante 1 h. Los contenidos en el vial se diluyeron con HCl 0,5 M (ac.) y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (ac.) 0,5 M y después se secaron y se evaporaron al vacío para dar un resto de color pardo. Este resto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOH al 0-25 %/EtOAc para dar (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-trideuterometil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (70,2 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,88 min, [MH]⁺ = 414

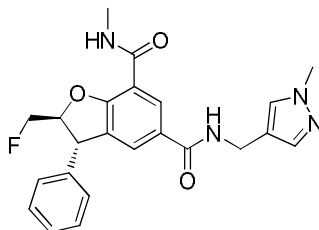
Ejemplo 123: (trans)-N⁵-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se colocaron clorhidrato de 2-(1H-pirazol-4-il)etanamina (122 mg, 0,824 mmol), (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (30,8 mg, 0,137 mmol), xantphos (79 mg, 0,14 mmol), DMAP (50,3 mg, 0,412 mmol) y carbonilo de cobalto (46,9 mg, 0,137 mmol) en un vial de microondas y se añadió la tapa. Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se irradió en un microondas biotage a 90 °C durante 60 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró hasta un aceite de color púrpura. Este aceite se purificó usando un MDAP (procedimiento fórmico) para dar (trans)-N⁵-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (4,0 mg, 9,5 μmol, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido de color blanco CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 423

Ejemplo 124: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-

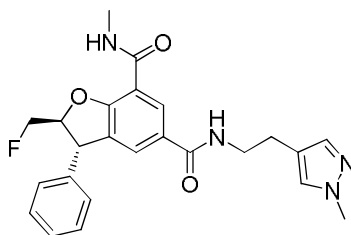
5,7-dicarboxamida



Se colocaron (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina, clorhidrato (122 mg, 0,824 mmol), (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (30,8 mg, 0,137 mmol), xantphos (79 mg, 0,14 mmol), DMAP (50,3 mg, 0,412 mmol) y carbonilo de cobalto (46,9 mg, 0,137 mmol) en un vial de microondas y se tapó. Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se irradió en un microondas biotage a 90 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró hasta una goma de color naranja. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 % en EtOAc):ciclohexano para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (46 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,86 min, [MH]⁺ = 423

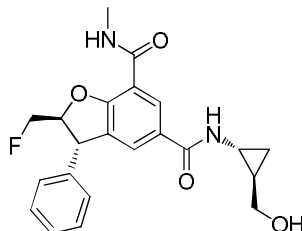
Ejemplo 125: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se colocaron 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina (34,4 mg, 0,275 mmol), (trans)-5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (30,8 mg, 0,137 mmol), xantphos (79 mg, 0,14 mmol), DMAP (50,3 mg, 0,412 mmol) y carbonilo de cobalto (46,9 mg, 0,137 mmol) en un vial de microondas y se añadió la tapa. Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se irradió en un microondas biotage a 90 °C durante 60 min. La reacción se diluyó con agua y ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., se secó usando una frita hidrófoba y se concentró hasta una goma de color pardo. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-100 % (EtOH al 25 %:EtOAc):ciclohexano para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color pardo.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,88 min, [MH]⁺ = 437

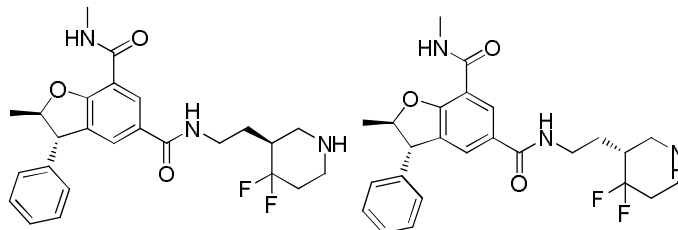
Ejemplo 126: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (200 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (4 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna; procedimiento isocrático al 30 % Etanol:Heptano; caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm. Ref 550 nm, 100 nm, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel AD-H (5 µm). Número total de inyecciones = 4. Las fracciones a los 15-18 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (99 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 399

Ejemplo 127 y 128: (2R,3S)-N⁵-(2-((R*)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida y (2R,3S)-N⁵-(2-((S*)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



5

Se purificó (2R,3S)-N⁵-(2-((+/-)(R)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (21 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (1 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna; procedimiento isocrático al 25 % Etanol (+isopropilamina al 0,2 %):Heptano (+isopropilamina al 0,2 %); caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm. Ref 550 nm, 100 nm, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OJ-H (5 µm). Las fracciones a los 7-10 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-(2-((R*)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6,0 mg, rendimiento del 29 %).

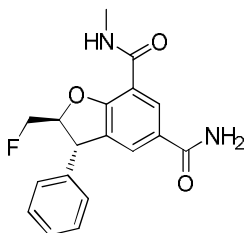
10

CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,01 min, [MH]⁺ = 458

Las fracciones a los 14-22 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-(2-((S*)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (7 mg, rendimiento del 33 %). CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 1,01 min, [MH]⁺ = 458

15

Ejemplo 129: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



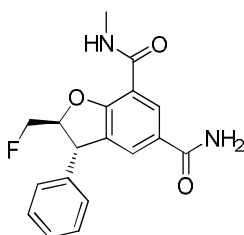
Se agitaron ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (200 mg, 0,607 mmol), HATU (254 mg, 0,668 mmol) y DIPEA (0,318 ml, 1,82 mmol) se agitaron en DMF (4 ml) a ta durante 5 min, se añadió NH₄Cl (97 mg, 1,8 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 min. La reacción se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Este sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con gradiente de EtOH al 0-12 %:EtOAc para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (125 mg, 0,381 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

25

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,81 min, [MH]⁺ = 329

Ejemplo 130: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (90 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (4 ml). Inyección: Se inyectaron 2 ml de la solución en la columna; procedimiento isocrático al 30 % Etanol:Heptano; caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm. Ref 550 nm, 100 nm, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak AD-H (5 µm). Número total de inyecciones = 2. Las fracciones a los 12,5-14,5 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (27 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color

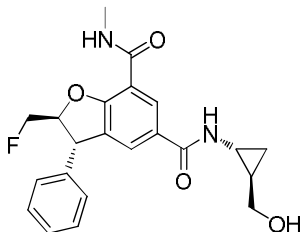
30

35

blanco.

CLEM (2 min F6rmico): Tr = 0,80 min, [MH]⁺ = 329

Ejemplo 131: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



5

10

15

Se disolvieron 6cido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilico (220 mg, 0,668 mmol) y HATU (305 mg, 0,802 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml), se aadi6 DIPEA (0,350 ml, 2,00 mmol) y la mezcla de reacci6n se dej6 agitar a ta durante 5 min. Se aadi6 ((1R,2R)-2-aminociclopropil)metanol (58,2 mg, 0,668 mmol) y la reacci6n se dej6 agitar durante 1 h a ta. La mezcla de reacci6n se diluy6 en EtOAc (30 ml) y se lav6 dos veces con 6cido c6trico ac. al 2 % p/p (30 ml) y despu6s la capa org6nica se lav6 de nuevo con salmuera (15 ml) y despu6s con NaHCO₃ (ac.) sat. (30 ml) y se pas6 a trav6s de una frita hidr6foba. El filtrado se concentr6 y se purific6 usando cromatograf6a en columna sobre gel de s6lice que eluy6 con un gradiente de EtOAc al 70-100 %:ciclohexano para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (149 mg, 0,374 mmol, rendimiento al 56 %) en forma de una goma amarilla.

CLEM (2 min F6rmico): Tr = 0,81 min, [MH]⁺ = 399

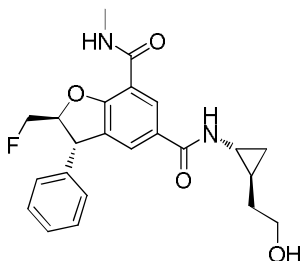
20

Se purific6 (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (149 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvi6 en EtOH (4 ml). Inyecci6n: Se inyectaron 0,5 ml de la soluci6n en la columna (EtOH al 10 % / heptano, caudal = 20 ml/min, detecci6n de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OJ-C (5 μm), lote n.º ODH11158-01). N6mero total de inyecciones = 8. Las fracciones a los 10-10,5 min se agruparon y se concentraron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (produjo 25 mg)

CLEM (2 min F6rmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 399.

25

Ejemplo 132: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((trans)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



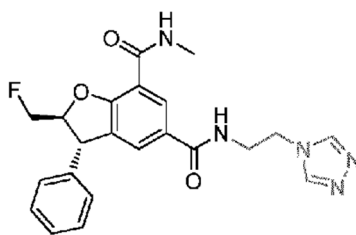
30

35

Se recogi6 6cido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilico (200 mg, 0,607 mmol) en DMF (5 ml). Se aadi6 DIPEA (0,318 ml, 1,82 mmol), HATU (346 mg, 0,911 mmol) y trans 2-(2-aminociclopropil)etan-1-ol (132 mg, 0,911 mmol) y la reacci6n se dej6 agitar a ta durante una noche. La reacci6n se concentr6 al vaci6. El resto se recogi6 en EtOAc y se lav6 con NaHCO₃ (ac.) sat. y salmuera. La fase org6nica se sec6 sobre sulfato s6dico, se filtr6 a trav6s de una frita hidr6foba y se concentr6 al vaci6. El resto se purific6 usando cromatograf6a en columna sobre gel de s6lice que eluy6 con un gradiente de EtOAc al 5-100 %:ciclohexano para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((trans)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (200 mg, 0,485 mmol, rendimiento del 80 %).

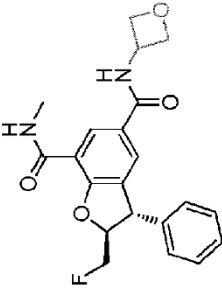
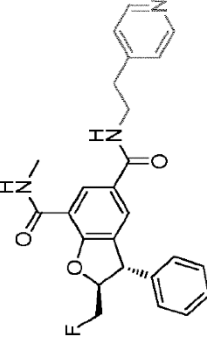
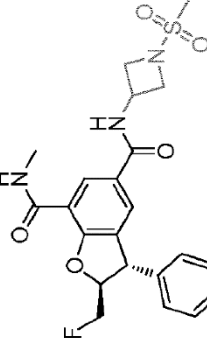
CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,91 min, [MH]⁺ = 413

Ejemplo 133: (trans)-N⁵-((trans)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

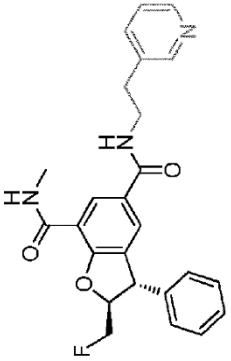
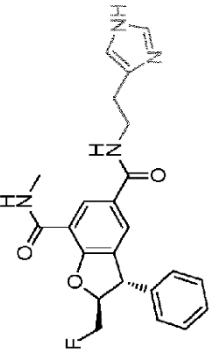
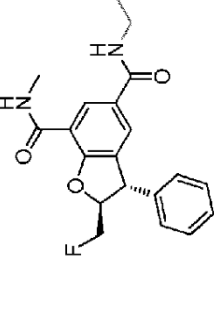


- 5 A una solución de ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (0,033 g, 0,10 mmol) y HATU (38 mg) en DMF (0,5 ml) se añadió DIPEA (63 μ l). La solución se trató con la amina (0,120 mmol). Después, la reacción se agitó y después, se mantuvo a ta durante 23 h. La reacción se purificó directamente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (trans) N⁵-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (18 mg, 32 %)
CLEM (procedimiento fórmico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 423

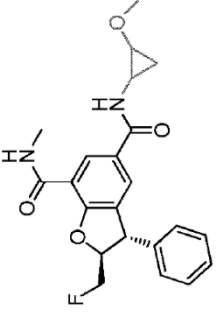
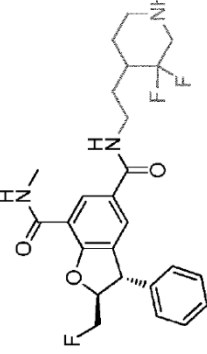
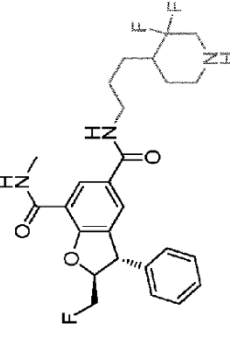
De forma análoga se prepararon los siguientes ejemplos:

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Masa obtenida (mg), rendimiento	Tr (procedimiento a pH elevado)	[MH] ⁺
134		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-N ⁵ -(oxetan-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	19,7 (38 %)	0,96	438
135		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-N ⁵ -(2-(piridin-4-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	11 (19 %)	0,60	433
136		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-N ⁵ -(1-(metilsulfoni)azetidina-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	24 (40 %)	0,88	461

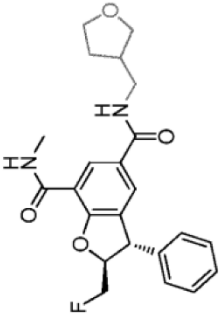
(continuación)

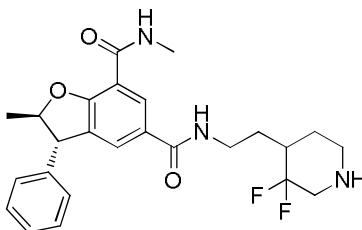
Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Masa obtenida (mg), rendimiento	Tr (procedimiento a pH elevado)	[MH] ⁺
137		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-N ⁵ -(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	19 (32 %)	0,61	433
138		(trans)-N ⁵ -(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	23 (41 %)	0,57	423
139		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-N ⁵ -(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida	10 (21 %)	0,90	357

(continuación)

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Masa obtenida (mg), rendimiento	Tr (procedimiento a pH elevado)	[MH] ⁺
140		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁵ -(2-metoxiciclopropil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros)	11,5 (22 %)	0,91	399
141		(trans) <i>terc</i> -butilo 3,3-difluoro-4-(2-(2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato (mezcla de diastereómeros)	15,2 (24 %)	0,62	476
142		(trans) <i>terc</i> -butilo 3,3-difluoro-4-(3-(2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)propil)piperidin-1-carboxilato (mezcla de diastereómeros)	16,3 (25 %)	0,64	490

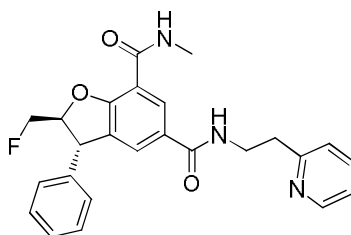
(continuación)

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Masa obtenida (mg), rendimiento	Tr (procedimiento a pH elevado)	[MH] ⁺
143		(trans)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-N ⁵ -((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros)	19,7 (36 %)	0,82	413

Ejemplo 144: (trans)(2R,3S)-N⁵-(2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros)

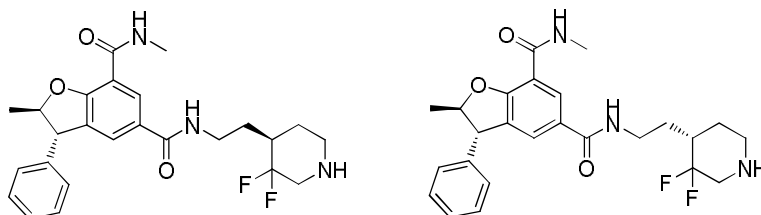
Se disolvió 3,3-difluoro-4-(2-((2R,3S)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (trans) *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros) (75 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ (ac.) sat. (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El resto se recogió en MeOH (3 ml) y eluyó a través de columna Isolute de 500 mg de NH₂. La columna se lavó previamente con MeOH (~10 ml). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (trans)-N⁵-(2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros) (32 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de una goma blanquecina.

CLEM (procedimiento fórmico): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ = 458

Ejemplo 145 (trans) 2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(2-(piridin-2-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

Se colocaron 2-(2-aminoetil)-piridina (50,3 mg, 0,412 mmol), (trans) 5-bromo-2-(fluorometil)-N-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (100 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (30,8 mg, 0,137 mmol), xantphos (79 mg, 0,14 mmol), DMAP (50,3 mg, 0,412 mmol) y carbonilo de cobalto (46,9 mg, 0,137 mmol) en un vial de microondas y se añadió la tapa. Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se irradió en un microondas biotage a 90 °C durante 60 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar una goma de color negro. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOH al 0-25 %:EtOAc para dar un sólido de color amarillo. Este se purificó adicionalmente por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (trans) 2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(2-(piridin-2-il)etil)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (34 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color amarillo

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tr = 0,64 min, [MH]⁺ = 434

Ejemplo 146 y Ejemplo 147: (2R,3S)-N⁵-(2-((R*)-3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-**2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida y (2R,3S)-N⁵-(2-((S*)-3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**

Se purificó (2R,3S)-N⁵-(2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla de diastereómeros) (23 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (3 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna (EtOH al 20 %/ heptano, caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak IC (5 µm), lote n.º IC10028-01

Número total de inyecciones = 1. Las fracciones a los 64-69 min se agruparon y se marcaron con el pico 1. Las fracciones a los 72-80 min se agruparon y se marcaron con el pico 2.

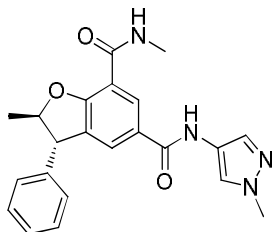
Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-(2-((R*)-3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (9 mg)

5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ = 458

Las fracciones correspondiente al pico 2 se recogieron para proporcionar (2R,3S)-N⁵-(2-((S*)-3,3-difluoropiperidin-4-il)etil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (10 mg)

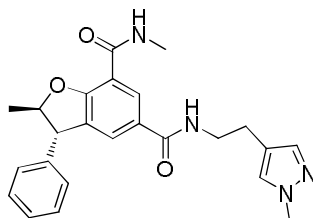
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ = 458

Ejemplo 148: (trans) N⁷,2-dimetil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



10 Se agitaron (trans) ácido 2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,321 mmol), HATU (147 mg, 0,385 mmol) y DIPEA (0,168 ml, 0,964 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante 5 min. Se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (46,8 mg, 0,482 mmol) (disponible en el mercado de Fluorochem) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar una goma de color amarillo. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-60 % (EtOH al 25 % en EtOAc):Ciclohexano para dar (trans) N⁷,2-dimetil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (65 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,95 min, [MH]⁺ = 391

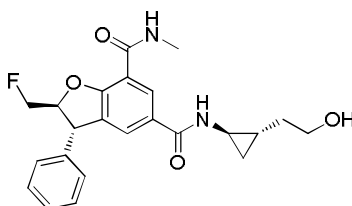
20 **Ejemplo 149 (trans)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



25 Se agitaron ácido (trans)-2-metil-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,321 mmol), HATU (147 mg, 0,385 mmol) y DIPEA (0,168 ml, 0,964 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante 5 min. Se añadió 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina (40,2 mg, 0,321 mmol) (disponible en el mercado de, por ejemplo, Fluorochem) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar una goma de color amarillo. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de 0-60 % (EtOH al 25 % en EtOAc):Ciclohexano para dar (trans)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (114 mg, 0,272 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,93 min, [MH]⁺ = 419,3

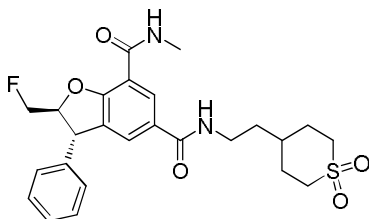
Ejemplo 150: (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((trans)-2-(2-hidroxietil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



35 Se agitaron ácido (trans) 2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg,

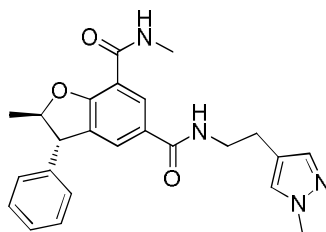
0,304 mmol), HATU (139 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,159 ml, 0,911 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante 5 min. Se añadió 2-((trans)-2-aminociclopropil)etanol (39,9 mg, 0,395 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOH al 0-12 %:EtOAc para dar (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((trans)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (70 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de una goma incolora.
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,91 min, [MH]⁺ = 413

Ejemplo 151: (trans)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,2S)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se agitaron ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol), HATU (139 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,159 ml, 0,911 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante 5 min. Se añadió 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tetrahidro-2H-tiopirano (70,0 mg, 0,395 mmol) (disponible en el mercado, por ejemplo, de Enamina) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico (ac.) al 10 % p/p y LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar una goma de color amarillo. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOH al 0-12 %:EtOAc para dar (trans)-N⁵-(2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (97 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,89 min, [MH]⁺ = 489

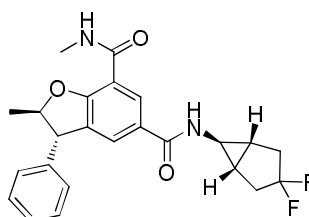
Ejemplo 152: (2R,3S)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (trans)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (96 mg, 0,23 mmol) por HPLC quiral. Procedimiento analítico: Se disolvieron aprox. 0,5 mg en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) y se inyectaron 20 ul en la columna, que eluyó con EtOH al 30 %/Heptano; flujo = 1,0 ml/min, longitud de onda de 215 nm, 4. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de OJ-H.

Procedimiento preparativo: Se disolvieron aprox. 96 mg en 2 ml de EtOH. Se inyectaron 2 ml de la solución en la columna que eluyó con EtOH al 30 %/Heptano; flujo = 30 ml/min, longitud de onda, 215 nm, 4. Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OJ-H (5 um). Las fracciones que eluyeron entre el min 9,5 y el 14 se sumaron y se concentraron para dar (2S,3R)-N⁷,2-dimetil-N⁵-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (48 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (procedimiento a pH elevado): Tr 0,93 min, [MH]⁺ = 419

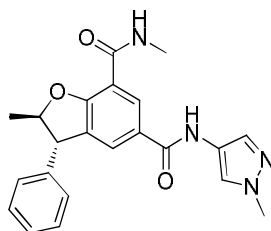
Ejemplo 153: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se purificó (trans)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (18 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (1,5 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectaron 1,5 ml de la solución se inyectó en la columna (EtOH al 25 % / heptano, caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 3 cm x 25 cm de Chiralpak AD-H (5 μ m), lote n.º ADH13231).
5 Número total de inyecciones = 1. Las fracciones a los 14-17 min se agruparon y se marcaron con el pico 1. Las fracciones puras agrupadas se concentraron al vacío y después se transfirieron matraces pesados.

Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar (2*R*,3*S*)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7- (6 mg)
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,10 min, [MH]⁺ = 427.

10 **Ejemplo 154: (2*S*,3*R*)- N^7 ,2-dimetil- N^5 -(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



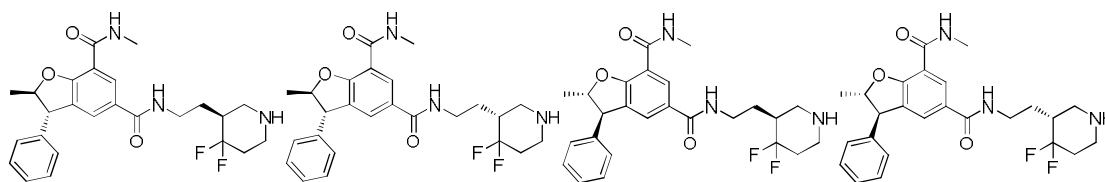
Se purificó (trans)- N^7 ,2-dimetil- N^5 -(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (54 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (7 ml). Inyección: Se inyectaron 0,5 ml de la solución en la columna (EtOH al 50 % / heptano, caudal = 20 ml/min, detección de longitud de onda = 280 nm, 4. Ref 400, 100, Columna de 2 cm x 25 cm Regis de Whelk-O1 [*R,R*] (5 μ m). Las fracciones a los 15-19 min se agruparon y se concentraron para dar: (2*S*,3*R*)- N^7 ,2-dimetil- N^5 -(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (21 mg)
15 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,95 min, [MH]⁺ = 391.

Ejemplo 155: (2*R*,3*S*)- N^5 -(2-((*S*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

20 **Ejemplo 156: (2*R*,3*S*)- N^5 -(2-((*R*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**

Ejemplo 157: (2*S*,3*R*)- N^5 -(2-((*S*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

25 **Ejemplo 158: (2*S*,3*R*)- N^5 -(2-((*R*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida**



Se purificó (trans)- N^5 -(2-((+/-)-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg) por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (1 ml). Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna (EtOH al 50 % / heptano + isopropilamina al 0,2 %, caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 3 cm x 25 cm de Chiralpak IC Lote n.º IC10028-01 (5 μ m). Inyecciones totales = 2. Las fracciones a los 14-16 min se agruparon y se marcaron con el pico 1. Las fracciones a los 20-22 min se agruparon y se marcaron con el pico 2. Las fracciones a los 24-25,5 min se agruparon y se marcaron con el pico 3. Las fracciones a los 25,5-27 min se agruparon y se marcaron mezclados. Las fracciones a los 27-29 min se agruparon y se marcaron con el pico 4. Las fracciones mezcladas agrupadas se concentraron al vacío y se volvieron a procesar usando el procedimiento anterior.
30
35

Las fracciones correspondiente al pico 1 se recogieron y se purificaron por MDAP (pH elevado) para proporcionar (2*R*,3*S*)- N^5 -(2-((*S*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6 mg)
CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 458.

Las fracciones correspondientes al pico 2 se recogieron para proporcionar (2*R*,3*S*)- N^5 -(2-((*R*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)- N^7 ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (6 mg)
40 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 458.

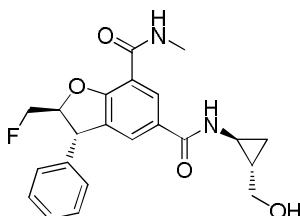
Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar (2*S*,3*R*)- N^5 -(2-((*S*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-

il)etil)-*N*⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (7 mg)
 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 458.

Las fracciones correspondientes al pico 2 se recogieron para proporcionar (2*S*,3*R*)-*N*⁵-(2-((*R*^{*})-4,4-difluoropiperidin-3-il)etil)-*N*⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (7 mg)

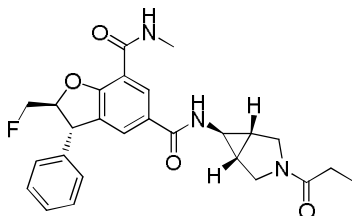
5 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 458

Ejemplo 159: (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



10 Una solución de ácido (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) a ta se trató con clorhidrato de ((1*S*,2*S*)-2-aminociclopropil)metanol (45,0 mg, 0,36 mmol), HATU (139 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h, después se concentró al vacío. El resto se recogió en EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente al 5-100 % (3:1 de EtOAc:EtOH) en ciclohexano) dio (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (70 mg, 72 %). La muestra se purificó por MDAP (procedimiento fórmico) para dar (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (49 mg, 45 %) en forma de un sólido de color crema.

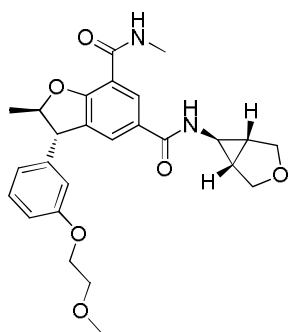
20 **Ejemplo 160:** (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-3-fenil-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-propionil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



25 Una solución de (2*S*,3*S*)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (132 mg, 0,323 mmol) en DCM (5 ml) se trató a ta con DIPEA (0,113 ml, 0,646 mmol), después con cloruro de propionilo (0,056 ml, 0,65 mmol). La solución resultante se agitó 1 h a esta temperatura, después se trató con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación del resto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 10 g, gradiente: 0 al 70 % de [EtOH al 25 % (v/v) en acetato de etilo] en ciclohexano) dio (2*S*,3*S*)-2-(fluorometil)-*N*⁷-metil-3-fenil-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-propionil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (91 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 466

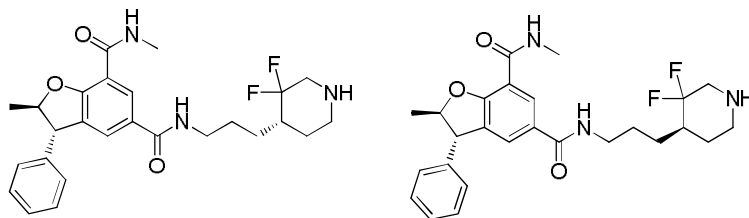
Ejemplo 161: (trans)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Un vial de microondas se cargó con (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (198 mg, 0,424 mmol), DBU (0,128 ml, 0,849 mmol), después se rellenó con DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en irradiación con microondas a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a ta. La reacción se trató con DBU adicional (0,128 ml, 0,849 mmol), se agitó en irradiaciones con microondas a 120 °C durante 1 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl (ac.) al 10 % p/p, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento fórmico) dio (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (32 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 467

Ejemplo 162 y 163: (2R,3S)-N⁵-3-((S⁺)-3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida y (2R,3S)-N⁵-3-((R⁺)-3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida



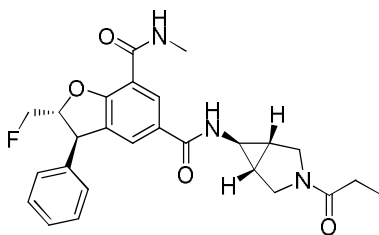
Se purificó (+/-)(2R,3S)-N⁵-3-(3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida (75 mg, 0,16 mmol) por cromatografía quiral. - Procedimiento preparativo: Este se hizo en dos etapas: Se aislaron dos pares de isómeros usando chiralpak IC, después las mezclas individuales se purificaron en una segunda ronda de cromatografía usando chiralpak IE e IF. Procedimiento 1 (Resolución de par de isómeros) usó Chiralpak IC (250 x 4,6 mm, 5 micrómetro) en un caudal de 1 ml/min. La detección se realizó usando una matriz de diodos de UV a 250 nm (ancho de banda 40 nm, referencia 400 nm ancho de banda 100 nm). El eluyente consistió en la fase móvil A: heptano (que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v) y la fase móvil B: EtOH (que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v). El procedimiento isocrático usó una fase móvil A: fase móvil B 50:50 con un tiempo de ejecución de 30 min. El par de isómeros de ejecución más rápida se separó posteriormente usando el Procedimiento 2: la columna quiral usada fue Chiralpak IE (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros) en un caudal de 1 ml/min. La detección se realizó usando una matriz de diodos UV a 250 nm (ancho de banda 40 nm, referencia 400 nm ancho de banda 100 nm). El eluyente consistió en la fase móvil A: heptano (que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v) y la fase móvil B: EtOH (que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v). El procedimiento isocrático usó una fase móvil A: fase móvil B 50:50 con un tiempo de ejecución de 50 min. (2R,3S)-N⁵-3-((S⁺)-3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida fue el enantiómero obtenido que se ejecutó más lento –en forma de un sólido de color blanco- a partir de esta segunda purificación (13 mg, 69 %).

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,70 min, [M+H]⁺ = 472

(2R,3S)-N⁵-3-((S⁺)-3,3-difluoropiperidin-4-il)propil)-N⁷,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida fue el enantiómero obtenido que se ejecutó más rápido –en forma de un sólido de color blanco- a partir de esta segunda purificación (11 mg, 59 %).

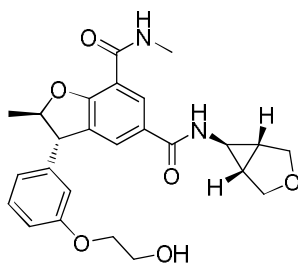
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,70 min, [M+H]⁺ = 472

Ejemplo 164: (2R,3R)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-((1R,5S,6s)-3-propionil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2,3-dihidrobzofuran-5,7-dicarboxamida



Se agitaron (2R,3R)-N⁵-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (95 mg, 0,23 mmol) y propiónico anhídrido (500 μ l, 0,232 mmol) a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar un aceite incoloro. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOH al 0-12 %:EtOAc para dar (2R,3R)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-((1R,5S,6s)-3-propionil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (75 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 69,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 165: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



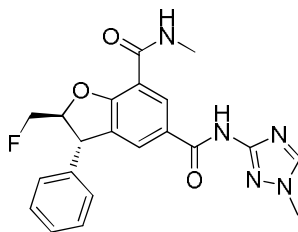
Se purificó (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (37 mg, 0,082 mmol) por cromatografía quiral.

- Procedimiento analítico: Aproximadamente 0,5 mg de material se disolvieron en EtOH al 50 % en heptano (1 ml) y se inyectaron 20 μ l en la columna, que eluyó con EtOH al 30 % (+isopropilamina al 0,2 %) en heptano en un caudal $f = 1,0$ ml/min; Procedimiento de detección: longitud de onda 215 nm. Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralcel OD-H

- Procedimiento preparativo: Aproximadamente 37 mg de material se disolvieron en 1 ml de EtOH. Esta solución se inyectó en la columna, que eluyó con EtOH al 30 % (+isopropilamina al 0,2 %) en heptano (+isopropilamina al 0,2 %), en un caudal $f = 30$ ml/min, longitud de onda, 215 nm. la columna usada fue de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OD-H (5 μ m). El mismo procedimiento de purificación se realizó dos veces para el isómero más lento (2R,3R)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida para incrementar el exceso enantiomérico, dando 10 mg (54 %) de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,80 min, $[M+H]^+ = 453$

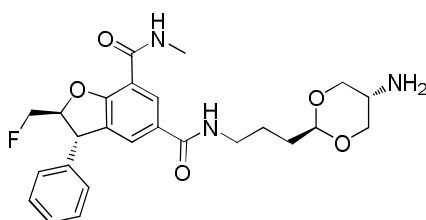
Ejemplo 166: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol) en DMSO (0,85 ml), y la solución resultante se trató con DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 5 min. Se añadió 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y después se dejó reposar durante una noche. De nuevo,

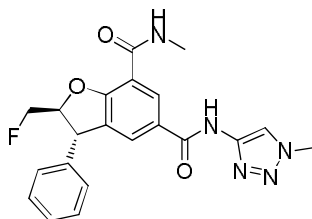
se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se dejó en reposo durante el fin de semana. La mezcla de reacción se había separado y se había vuelto sólida y no todos los reactante parecían haber entrado en solución, por lo tanto, se añadió DMSO (1 ml) adicional a la mezcla de reacción y se dejó agitar a ta durante 3 h. Se añadió 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h, después se dejó en reposo durante una noche. Se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol), DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) adicionales y la reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. Se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol), DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) adicionales y la reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (24,8 mg 25 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,79 min, [M+H]⁺ = 410

Ejemplo 167: (2S,3S)-N⁵-(3-((2r,5S)-5-Amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



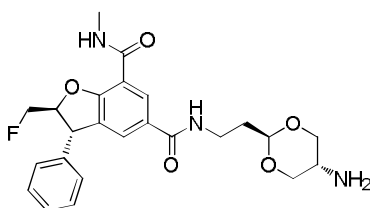
A una suspensión de (2S,3S)-N⁵-(3-((2r,5S)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (48 mg, 0,080 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (3,9 µl, 0,080 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 23 h. Se añadió EtOH adicional (1 ml) y la reacción se dejó en agitación a 50 °C durante unas 24 h más. Se añadió hidrato de hidrazina (3,9 µl, 0,080 mmol) y la reacción se dejó agitar a 50 °C durante el fin de semana. Se añadió hidrato de hidrazina adicional (39 µl, 0,80 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura bajo a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h, después se dejó enfriar a ta y se dejó en reposo durante una noche. Los volátiles se evaporaron en una corriente de N₂. El resto se purificó por MDAP (pH elevado) para dar (2S,3S)-N⁵-(3-((2r,5S)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (21,8 mg, 58 %) en forma de un sólido de color beis. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,63 min, [M+H]⁺ = 472

Ejemplo 168: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol) en DMSO (0,85 ml) se trató a ta con DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 min, después se trató con 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (23,8 mg, 0,243 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta. Después se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 5 min antes de tratarse con 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (23,8 mg, 0,243 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta, después se dejó en reposo durante el fin de semana. Después, se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (69,5 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 410

Ejemplo 169: (2S,3S)-N⁵-(2-((2r,5S)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

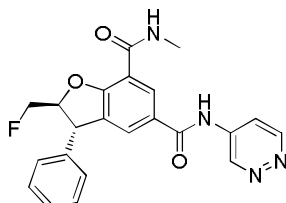


A una suspensión de (2S,3S)-N⁵-(2-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1,3-dioxan-2-yl)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (145 mg, 0,247 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,120 ml, 2,47 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 20 h, después se dejó enfriar a ta. La reacción se concentró para dar un sólido pegajoso de color amarillo que se purificó por MDAP (procedimiento fórmico) para dar

(2S,3S)-N⁵-(2-((2r,5S)-5-amino-1,3-dioxan-2-yl)etil)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (32,4 mg, 29 %) en forma de una goma incolora.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]⁺ = 458

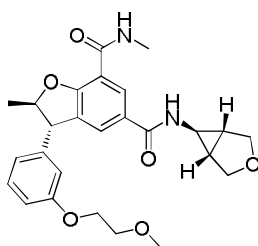
Ejemplo 170: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(piridazin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoyl)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol) en DMSO (0,85 ml) se trató a ta con DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 min. Después, se añadió piridazin-4-amina (23,1 mg, 0,243 mmol) y la reacción se agitó 1 h a ta. Después, se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) adicionales a la reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 5 min. Después, se añadió piridazin-4-amina (23,1 mg, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a ta. Después, la mezcla se purificó por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-N⁵-(piridazin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (65,2 mg, 66 %) en forma de una goma de color naranja.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ = 407

Ejemplo 171: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



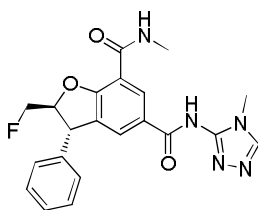
(trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (30 mg, 0,064 mmol) se sometió para separación quiral:

- Procedimiento analítico: Se disolvieron aprox. 0,5 mg de sustancia en EtOH al 50 % en heptano (1 ml) y se inyectaron 20 ul en columna. Eluyente: EtOH al 30 % en Heptano, flujo = 1,0 ml/min, longitud de onda 215 nm; Columna de 4,6 mmid x 25 cm de Chiralcel OD-H
- Procedimiento preparativo: Se disolvieron aprox. 30 mg de sustancia en 1 ml de EtOH y esta se inyectó en la columna. Eluyente: EtOH al 30 % en heptano, flujo = 30 ml/min, longitud de onda 215 nm; Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralcel OD-H (5 um).

(2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida fue el isómero que eluyó más rápido y se obtuvieron 15 mg (100 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 467

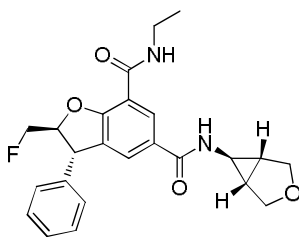
Ejemplo 172: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol) en DMSO (0,85 ml) se trató a ta con DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min, antes se añadió 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron HATU (111 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,729 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 5 min, después se añadió 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (23,8 mg, 0,243 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento a pH elevado) dio (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (5,8 mg, 6 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.

CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 410

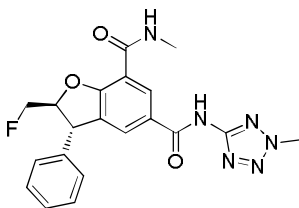
Ejemplo 173: (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-etil-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Una suspensión de ácido (2S,3S)-5-(((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamoil)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxílico (21 mg, 0,053 mmol) en DCM (10 ml) se trató a ta con NEt₃ (0,015 ml, 0,11 mmol) y HATU (26 mg, 0,069 mmol), seguido de etanamina (0,053 ml, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a esta temperatura, después se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del resto por MDAP (procedimiento fórmico) dio (2S*,3S*)-N⁵-((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-etil-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (14 mg, 62 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento a pH elevado): Tiempo de retención 0,97 min, [M+H]⁺ = 425

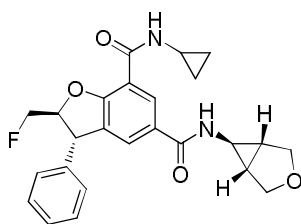
Ejemplo 174: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



Una solución de ácido (2S,3S)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) se trató a ta con cloruro de tionilo (28,9 mg, 0,243 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después, se añadió cloruro de tionilo adicional (28,9 mg, 0,243 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El resto se co-evaporó con tolueno. después, el resto se disolvió en DMF (1 ml) y la solución se trató a ta con 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (24,1 mg, 0,243 mmol) y DIPEA (0,042 ml, 0,24 mmol), después se agitó durante una noche a esta temperatura. Se añadieron 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (48,1 mg, 0,486 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,486 mmol) adicionales y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El resto se purificó por MDAP (procedimiento fórmico) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (80 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

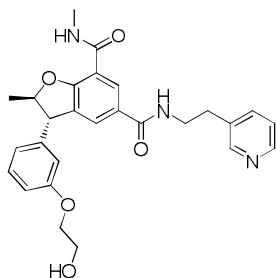
CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,75 min, [M+H]⁺ = 411

Ejemplo 175: (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-ciclopropil-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



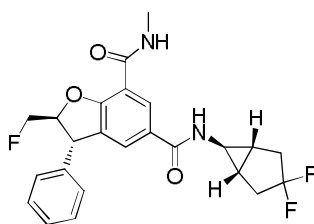
- Se trató ácido (2S,3S)-5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) a ta con DIPEA (0,066 ml, 0,38 mmol), después HATU (71,8 mg, 0,189 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 5 min, después se trató con ciclopropilamina (9,76 μ l, 0,138 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 (ac.) sat. y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 2 N (ac.), después salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del resto obtenido por MDAP (procedimiento fórmico) dio (2S,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-N⁷-ciclopropil-2-(fluorometil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (34,7 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 CLEM (procedimiento fórmico): Tiempo de retención 0,96 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$

Ejemplo 176: (2R,3S)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida



- Se purificó (trans)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (25 mg) se purificó por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (1 ml) con calentamiento. Inyección: Se inyectó 1 ml de la solución en la columna (EtOH al 50 % [+isopropilamina al 0,2 %] / heptano [+isopropilamina al 0,2 %], caudal = 30 ml/min, detección de longitud de onda = 215 nm, 4. Ref 550, 100, Columna de 30 mm x 25 cm de Chiralpak AD-H (5 μ m), lote n.º ADH13231). Las fracciones a los 23-31 min se agruparon para proporcionar (2R,3S)-3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-N⁷,2-dimetil-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (7,0 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 28 %)
- 20 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,83 min, $[\text{MH}]^+ = 476$.

Ejemplo 177: (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

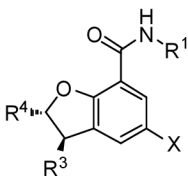


- Se disolvió ácido (trans)-2-(fluorometil)-7-(metilcarbamoil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (50 cmg, 0,15 mmol) en DCM (10 ml) y se añadieron Et_3N (0,042 ml, 0,30 mmol) y HATU (69,3 mg, 0,182 mmol), seguido de clorhidrato de (1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (30 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a ta, después se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío y la goma resultante de color amarillo pálido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 %:ciclohexano para dar (trans)-N⁵-((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida (43 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de una espuma incolora.
- 30 CLEM (procedimiento fórmico): Tr = 1,05 min, $[\text{MH}]^+ = 445$

Ejemplo 178: (trans)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-N⁵-((trans)-2-(2-morfolinoetil)ciclopropil)-3-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5,7-dicarboxamida

Ejemplos 181 – 202:

Los siguientes ejemplos han sido o los menos activos de los dos enantiómeros obtenidos después de la purificación quiral de una mezcla racémica o han sido sintetizados de un estereoisómero quiral de la estereoquímica mostrada a continuación:

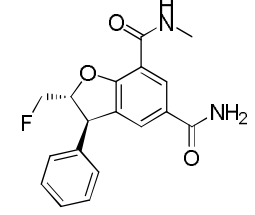
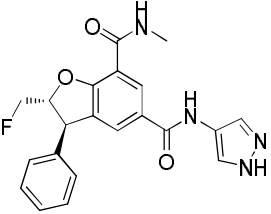
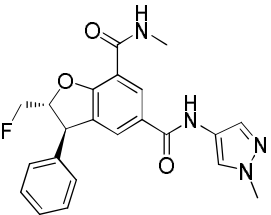
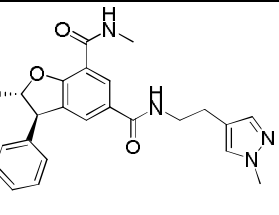
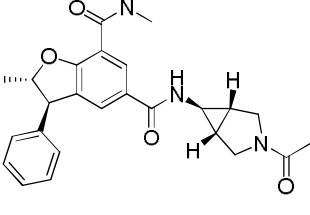
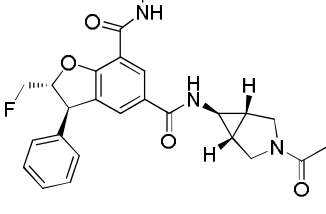


X = Br, COORy, Ry = alquilo C₁₋₂

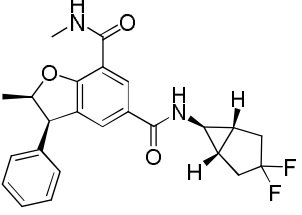
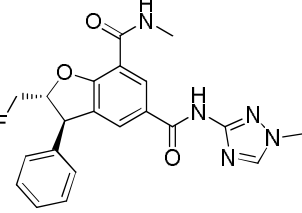
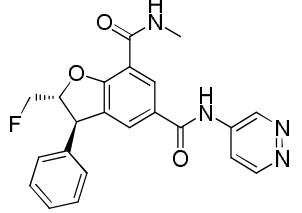
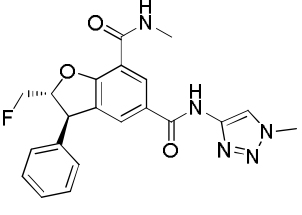
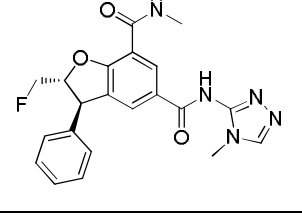
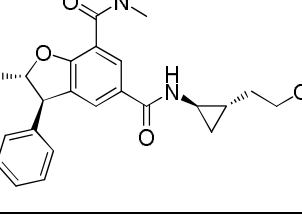
5

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento Fórmico)	[M+H] ⁺
181		(2S,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N ⁷ ,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,80	453
182		(2S,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,87	411
183		(2S,3R)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-N ⁷ ,2-dimetil-N ⁵ -(2-(piridin-3-il)etil)-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,83	476
184		(2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁵ -((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,82	399

(continuación)

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento Fórmico)	[M+H] ⁺
185		(2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,80	329
186		(2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-N ⁵ -(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,86	395
187		(2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-N ⁵ -(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,92	409
188		(2S,3R)-N ⁷ ,2-dimetil-N ⁵ -(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,93	419
189		(2S,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,87	434
190		(2R,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6s)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,83	452

(continuación)

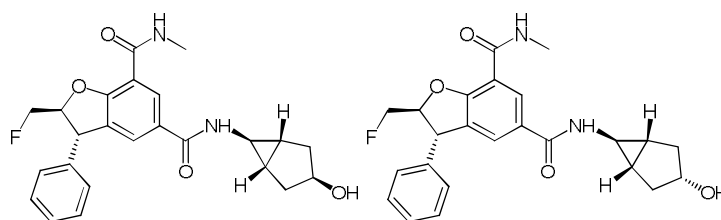
Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento Fórmico)	[M+H] ⁺
191		(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- <i>N</i> ⁷ ,2-dimetil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	1,11	427
192		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(fluorometil)- <i>N</i> ⁷ -metil- <i>N</i> ⁵ -(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,78	410
193		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(fluorometil)- <i>N</i> ⁷ -metil-3-fenil- <i>N</i> ⁵ -(piridazin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,82	407
194		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(fluorometil)- <i>N</i> ⁷ -metil- <i>N</i> ⁵ -(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,88	410
195		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(fluorometil)- <i>N</i> ⁷ -metil- <i>N</i> ⁵ -(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida	0,80	410
196		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(fluorometil)- <i>N</i> ⁵ -((<i>trans</i>)-2-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)- <i>N</i> ⁷ -metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (mezcla diastereomérica)	0,91	413

(continuación)

Ej.	Ejemplo de estructura	Nombre	Tiempo de retención (procedimiento Fórmico)	[M+H] ⁺
197		2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁵ - (((trans)-2-(2- hidroxi)etil)ciclopropil)-N ⁷ -metil-3- fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida (mezcla diastereomérica)	0,91	413
198		(2S,3R)-N ⁵ -(3-((S*)-3,3- difluoropiperidin-4-il)propil)-N ⁷ ,2- dimetil-3-fenil-2,3- dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida	0,70	472
199		(2S,3R)-N ⁵ -(3-((R*)-3,3- difluoropiperidin-4-il)propil)-N ⁷ ,2- dimetil-3-fenil-2,3- dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida	0,70	472
200		(2R,3R)-2-(fluorometil)-N ⁷ -metil- 3-fenil-N ⁵ -(pirimidin-5-il)-2,3- dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida	0,89	407
201		(2S,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6r)-3- oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3- (2-metoxietoxi)fenil)-N ⁷ ,2-dimetil- 2,3-dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida	0,93	467
202		(2S,3R)-N ⁵ -((1R,5S,6r)-3- oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N ⁷ ,2- dimetil-3-fenil-2,3- dihidrobencofuran-5,7- dicarboxamida	0,94	393

Ejemplo 203: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-hidroxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida

Ejemplo 204: (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3S,5S,6r)-3-hidroxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida



- Se recogió (2S,3S)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(fluorometil)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (72,4 mg, 0,134 mmol) (9:1 mezcla de diaestereoisómeros) en DCM (3 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,084 ml, 0,37 mmol). La reacción se agitó 30 min a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío hasta un sólido de color amarillo. El sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente del 10 al 100 % (EtOH al 25 % en acetato de etilo) : ciclohexano y después por MDAP (procedimiento a pH elevado) para dar (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (31,6 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco
 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,86 min, [MH]⁺ = 425
 y (2S,3S)-2-(fluorometil)-N⁵-((1R,3S,5S,6r)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁷-metil-3-fenil-2,3-dihidrobencofuran-5,7-dicarboxamida (4,3 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color blanco
 CLEM (2 min a pH elevado): Tr = 0,90 min, [MH]⁺ = 425

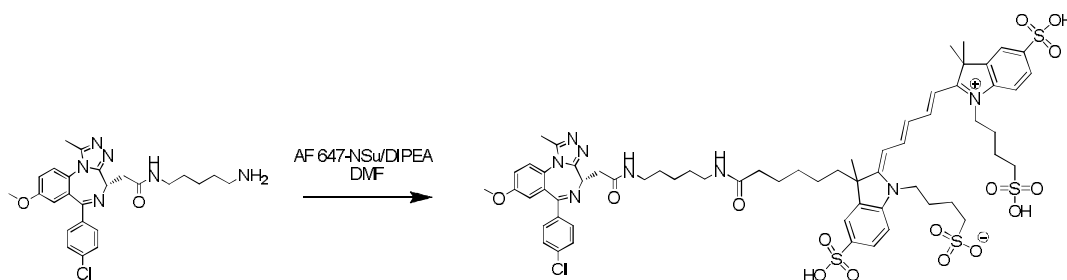
15 DATOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de formula (I) pueden probarse en uno o más de los siguientes ensayos:

Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelto en tiempo (TR-FRET)

- Se evaluó la unión a bromodominios usando un ensayo competitivo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelto en tiempo (TR-FRET). Para posibilitar este ensayo, se marcó una molécula pequeña conocida de alta afinidad que interactúa con pan-BET con Alexa Fluor® 647, que es un colorante fluorescente de rojo distante (Compuesto de Referencia X). El Compuesto de Referencia X actúa como indicador de la unión a bromodominio y es el componente fluoróforo aceptor del par de TR-FRET. Se usó quelato de europio, conjugado a un anticuerpo anti-6*His, como fluoróforo donante en el par TR-FRET. El anticuerpo anti-6*His se une de manera selectiva a un epítipo de purificación de seis histidinas añadido al extremo amino-terminal de cada una de las construcciones de proteína de bromodominio en tándem BET usadas en este estudio. Se genera una señal de TR-FRET cuando los fluoróforos donantes y aceptores se encuentran muy próximos, entre 20-80 Å, lo que se posibilita en este ensayo mediante la unión del Compuesto de Referencia X a la proteína de bromodominio.

- Compuesto de Referencia X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-io-2-ilo)penta-2,4-dien-1-iliden)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)



- A una solución de N-(5-aminopentil)-2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para su preparación, véase el Compuesto de Referencia J, documento WO2011/054848A1, 1,7 mg, 3,53 µmol) en DMF (40 µl) se le añadió una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,97 µmol) también en DMF (100 µl). La mezcla se basificó con DIPEA (1 µl, 5,73 µmol) y se agitó durante una noche en un mezclador vorticial.

- La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1 ml) se filtró y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = ácido trifluoroacético en agua al 0,1%, B= TFA al 0,1%/acetonitrilo al 90%/agua al 10%): Caudal = 10 ml/min, AU = 20/10 (214 nm):
 5-35%, t=0 min: B = 5%; t=10min: B = 5%; t=100min: B = 35%; t=115min: B = 100% (Grad. Sep.: 0,33%/min)

El componente principal se eluyó a un intervalo de B al 26-28% pero pareció estar compuesto de dos picos. La fracción

media (F1,26), que debería contener "ambos" componentes se analizó mediante HPLC analítica (Spherisorb ODS2, del 1 al 35% durante 60 min): un solo componente eluyendo al 28% de B.

Las fracciones F1,25/26 y 27 se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se transfirieron con DMF, se evaporaron a sequedad, se trituraron con éter seco y el sólido de color azul se secó durante una noche a < 0,2 mbar: 1,54mg.

- 5 La HPLC analítica (Spherisorb ODS2, del 1 al 35% de B durante 60min): MSM10520-1: [M+H]⁺ (obs): 661,8/- correspondiente con M-29. Esto se iguala a [(M+2H)/2]⁺ para una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Esto es una aparición convencional con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metileno en las condiciones del espectrómetro de masas.

10 Principio del ensayo: Para generar una señal de TR-FRET, el fluoróforo donante se excita con un láser con una λ de 337 nm, que posteriormente da lugar a una emisión a una λ de 618 nm. En caso de que el fluoróforo aceptor se encuentre muy próximo puede producirse la transferencia de energía, lo que da lugar a la emisión de Alexa Fluor® 647 a una λ de 665 nm. En presencia de un compuesto competidor, puede desplazarse el Compuesto de Referencia X de la unión al bromodominio. En caso de que se produzca desplazamiento, el fluoróforo aceptor ya no se encontrará próximo al fluoróforo donante, lo que impide la transferencia de energía de fluorescencia y, por consiguiente, una pérdida de la emisión de Alexa Fluor® 647 a una λ de 665 nm.

15 La competición de los compuestos de fórmula (I) con el Compuesto de Referencia X por la unión a la familia BET (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) se evaluó usando proteínas truncadas que abarcaban tanto el bromodominio 1 (BD1) como el bromodominio 2 (BD2). Para controlar la unión diferencial a cualquiera de BD1 o BD2, se efectuaron mutaciones de un solo resto de tirosinas clave a alanina en los bolsillos de unión de acetilisina. Para validar esta estrategia, se produjo una proteína de dominio en tándem mutante de doble resto para cada uno de los miembros de la familia BET. Usando una estrategia de polarización de fluorescencia, se determinaron las afinidades de unión para cada uno de los mutantes sencillos y dobles para el Compuesto de Referencia X. Las afinidades de las proteínas en tándem dobles mutantes por el Compuesto de Referencia X se redujeron en gran medida en comparación con las proteínas BET en tándem de tipo silvestre no mutadas (reducción >1000 veces en la Kd). Las afinidades de las proteínas en tándem de bromodominio con una sola mutación por el Compuesto de Referencia X fueron equipotentes con la proteína BET correspondiente no mutada. Estos datos demostraron que las mutaciones individuales de tirosina a alanina redujeron la Kd de la interacción entre el bromodominio mutado y el Compuesto de Referencia X en > 1000 veces. En el ensayo de competición de TR-FRET, se usa el Compuesto de Referencia X a una concentración que es equivalente a la Kd para el bromodominio no mutado, lo que asegura que no se detecte unión en el bromodominio mutado.

20 Producción de proteínas: Los bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de *E. coli* (en el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con una etiqueta de 6-His en el extremo N-terminal. El sedimento de bromodominio marcado con His se volvió a suspender en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1µl/ml de cóctel inhibidor de proteasa y se extrajo de las células de *E. coli* usando sonicación y se purificó usando una columna de níquel sefarosa de alto rendimiento, se lavaron las proteínas y después se eluyeron con un gradiente lineal de imidazol 0-500 mM con tampón HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, en 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó mediante una columna de exclusión por tamaños Superdex 200 de grado preparativo. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante huella de masa peptídica y el peso molecular predicho se confirmó mediante espectrometría de masas.

Protocolo para los ensayos competitivos de TR-FRET del bromodominio BRD2, 3, 4 y T, BD1 + BD2 mutante:

25 Todos los componentes del ensayo se disolvieron en un tampón de ensayo compuesto de HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 50 mM, glicerol al 5%, DTT 1mM y CHAPS 1mM. Se diluyó el Compuesto de Referencia X, en tampón de ensayo que contenía mutante simple 20 nM, proteína de bromodominio en tándem, a una concentración equivalente a 2*Kd para este bromodominio. La solución que contenía bromodominio y Compuesto de Referencia X se añadió a diluciones de dosis respuesta de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (se usa un máximo de DMSO al 0,5% en este ensayo) en placas de microtitulación de bajo volumen negras de 384 pocillos Greiner y posteriormente se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a todos los pocillos un volumen igual de 3 nM de anti-6*His quelato de europio, seguido de una incubación adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente. La TR-FRET se detectó usando un lector de placas multimodo de Perkin Elmer, excitando el fluoróforo donante a una λ de 337 nm y posteriormente, después de un retraso de 50 µs, midiendo la emisión de los fluoróforos donantes y aceptores a una λ de 615 nm y una λ de 665 nm, respectivamente. Para controlar estos ensayos, se incluyeron 16 replicados de los ensayos de TR-FRET sin inhibir (vehículo de DMSO) e inhibidos (concentraciones de 10*Cl₅₀ del Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) en cada placa de microtitulación.

Después, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

Donde "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, "c" es la pCl₅₀ y "d" es el máximo.

5 Con la excepción de los ejemplos 17, 28, 63, 70, 73 y 77 y 108, todos los ejemplos se ensayaron en los ensayos de TR-FRET de BRD4 BD1 y de BRD4 BD2 esencialmente como se ha descrito anteriormente. Los expertos en la materia reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos basados en células para actividad funcional están sujetos a una variabilidad experimental. Por consiguiente, debe entenderse que los valores de pCl_{50} proporcionados a continuación son solo ilustrativos. Los valores de pCl_{50} se expresan como unidades en \log_{10} .

Se observó que todos los compuestos ensayados tenían una $pCl_{50} \geq 4,0$ en al menos un ensayo descrito anteriormente.

Se observó que los ejemplos 6, 7, 34, 85, 100-107, 132, 133, 164, 172, 174, 181-190 y 192-201 tenían un $pCl_{50} \geq 4,0$ y $< 6,0$ en el ensayo de BRD4 BD2.

10 Se observó que todos los compuestos ensayados tenían un $pCl_{50} \geq 6,0$ en el ensayo de BRD4 BD2.

El ejemplo 26 tenía un pCl_{50} medio de 7,8 ($n = 16$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD2 descrito anteriormente, y un pCl_{50} medio de 4,7 ($n = 16$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD1 descrito anteriormente.

El ejemplo 38 tenía un pCl_{50} medio de 8 ($n = 2$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD2 descrito anteriormente, y un pCl_{50} medio de 4,7 ($n = 2$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD1 descrito anteriormente.

15 El ejemplo 54 tenía un pCl_{50} medio de 7,8 ($n = 7$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD2 descrito anteriormente, y un pCl_{50} medio de 4,6 ($n = 9$) en el ensayo de TR-FRET de BRD4 BD1 descrito anteriormente.

Cálculo de la selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1

La selectividad de BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 se calculó del modo siguiente:

$$\text{Selectividad} = pCl_{50} \text{ de BRD4 BD2} - pCl_{50} \text{ de BRD4 BD1}$$

20 Con la excepción de los ejemplos 101-107, 132, 174, 183, 185, 187, 188, 192, y 194- 198, se observó que todos los compuestos ensayados tenían una selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de ≥ 1 unidad log en al menos uno de os ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, y por lo tanto, tienen una selectividad de al menos 10 veces por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

25 Se observó que los ejemplos 1, 2, 4, 5, 8-16, 18-27, 29-33, 35-41, 43-62, 64-69, 72, 74, 76, 79- 84, 86-99, 109-131, 134-158, 160—163, 165-171, 173, 175-180 y 202 tenían una selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de ≥ 2 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, y por lo tanto, tienen una selectividad de al menos 100 veces por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

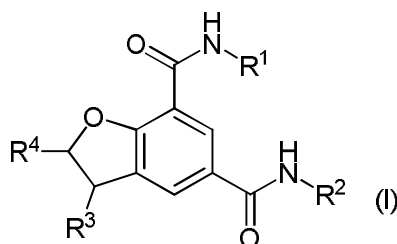
30 Se observó que el ejemplo 26 tenía una selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de 3,1 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, y por lo tanto tiene una selectividad de al menos 1000 veces por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

Se observó que el ejemplo 38 tenía una selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de 3,3 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, y por lo tanto tiene una selectividad de al menos 100 veces por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

35 Se observó que el ejemplo 54 tenía una selectividad por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de 3,2 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, y por lo tanto tiene una selectividad de al menos 1000 veces por BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

REIVINDICACIONES

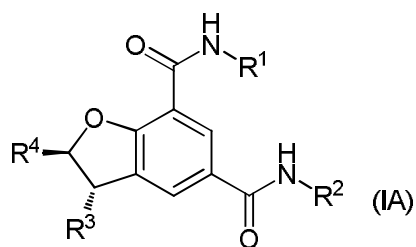
1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo
en la que:

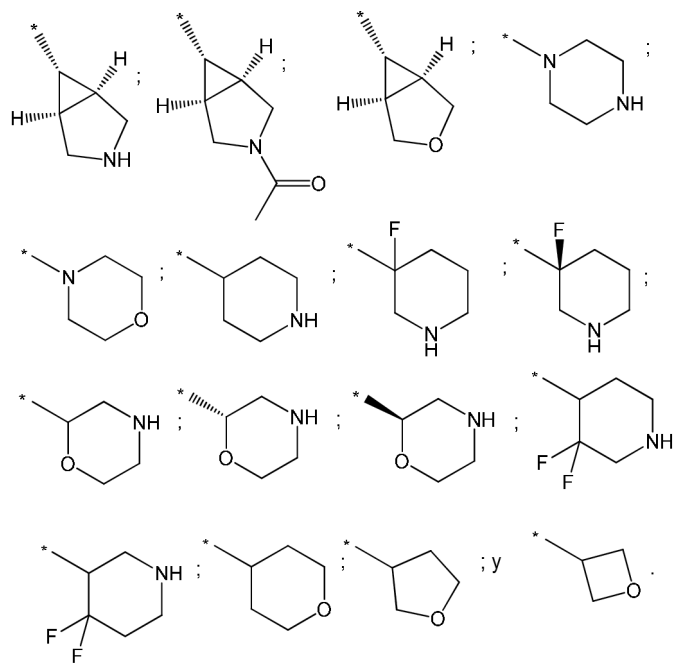
- 5
- R¹ es -alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes;
R² es -alquil C₀₋₄-heterociclilo o -(CH₂)_pO-heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes; o
- 10 R² es H, -CH₃, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco flúor, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹², -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mSO₂NR¹¹R¹², -(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R¹³, -(CH₂)_mNHCO₂alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_mNHC(O)alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁴ grupos que pueden ser iguales o diferentes;
- 15 R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;
R⁴ es -alquilo C₁₋₃, -CH₂OR⁶ o -CH₂F;
cada R⁵ es independientemente halo, -alquil C₀₋₆-R⁸, -O-alquil C₂₋₆-R⁸, -CN o -SO₂alquilo C₁₋₃;
R⁶ es -H o alquilo C₁₋₃;
- 20 cada R⁷ es independientemente -halo, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₀₋₃-OR¹⁰, -alquil C₀₋₃-NR¹⁵R¹⁶, -alquil C₀₋₃-CONR¹⁵R¹⁶, CN o -SO₂R¹⁷;
R⁸ es -H, -OR^{10a}, -NR¹⁸R¹⁹ o heteroarilo;
cada R⁹ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OR¹³, -alquil C₀₋₃-OR¹³, -alquil C₀₋₃-NR¹¹R¹², -NHCH₂CH₂OR¹³, -NHCO₂R¹³, oxo, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³ o -C(O)NR¹¹R¹²;
- 25 R^{10a} es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹¹R¹² o -alquil C₂₋₃-OH;
R¹⁰ es -H, -alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ o -alquil C₂₋₃-OH;
R¹¹ y R¹² cada uno de se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹¹ y R¹² pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
- 30 R¹³ es -H o alquilo C₁₋₄;
cada R¹⁴ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo o -OR¹³;
R¹⁵ y R¹⁶ cada uno de se selecciona independientemente entre -H y -alquilo C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
- 35 R¹⁷ es -alquilo C₁₋₃ o -NR¹⁵R¹⁶;
R¹⁸ y R¹⁹ cada uno se selecciona independientemente entre -H, -C(O)OC(CH₃)₃, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil C₂₋₃-NR¹³COalquilo C₁₋₃, alquil C₂₋₃-NR¹⁵R¹⁶ y -alquil C₂₋₃-O-alquilo C₁₋₃ en el que el -alquilo C₁₋₆ y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres flúor; o R¹⁸ y R¹⁹ pueden juntarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -OH y F;
- 40 m es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
p es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4.

45 2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA):

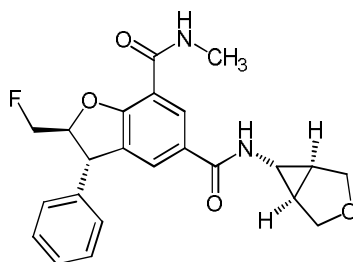


en la que R¹, R², R³ y R⁴ se definen de acuerdo con formula (I).

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R¹ es metilo.
4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R² es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes en el que R⁵ es -alquil C₀₋₆-R⁸.
5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R² es -alquil C₀₋₄-heterociclilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes.
- 10 6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ se seleccionan entre:



7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R² es -H, -CH₃, alquilo C₂₋₆, -alquil C₂₋₆-OR¹³, -alquil C₂₋₆-NR¹¹R¹² o -(CH₂)_nheteroarilo C₅₋₆.
- 15 8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R³ es fenilo opcionalmente sustituido con -OCH₃ o -OCH₂CH₂OH.
9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R⁴ es metilo, -CH₂F o -CH₂OH.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es



o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 11 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 11, para uso en terapia.
- 10 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 11, para uso en el tratamiento del cáncer o una afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica.