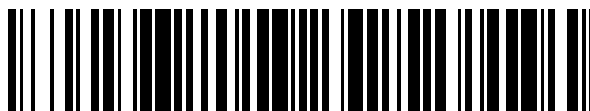


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 304**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11805571 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2649066**

54 Título: **Derivados de hidantoína útiles como inhibidores de Kv3**

30 Prioridad:

06.12.2010 GB 201020607

07.06.2011 GB 201109508

10.08.2011 GB 201113757

06.12.2010 WO PCT/EP2010/068946

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

18.02.2016

73 Titular/es:

AUTIFONY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)

B205 Imperial College Incubator, Level 1

Bessemer Building, Imperial College

London SW7 2AZ, GB

72 Inventor/es:

ALVARO, GIUSEPPE;

DAMBRUOSO, PAOLO;

MARASCO, AGOSTINO;

TOMMASI, SIMONA;

DECOR, ANNE y

LARGE, CHARLES

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 560 304 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

Derivados de hidantoína útiles como inhibidores de Kv3

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular en la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, así como la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del sueño.

Antecedentes de la invención

10 La familia de canales de potasio regulados por voltaje Kv3 incluye cuatro miembros, Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3, y Kv3.4. Los genes para cada uno de estos subtipos pueden generar múltiples isoformas por corte y empalme alternativo, produciendo versiones con diferentes dominios C-terminales. Se han identificado 13 isoformas en mamíferos hasta la fecha, pero las corrientes expresadas por estas variantes parecen similares (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosciences* 24, 517-526). Los canales Kv3 son activados por despolarización de la membrana plasmática a voltajes más positivos que -20 mV; además, los canales se desactivan rápidamente tras la repolarización de la membrana. Estas propiedades biofísicas aseguran que los canales se abren hacia el máximo de la fase de despolarización del potencial de acción neuronal para iniciar la repolarización. La terminación rápida del potencial de acción mediada por los canales Kv3 permite que la neurona se recupere más rápidamente para alcanzar los potenciales de membrana por debajo del umbral, a partir de los cuales se pueden producir más potenciales de acción. Como resultado, la presencia de canales Kv3 en determinadas neuronas contribuye a su capacidad para disparar a altas frecuencias (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosci.* 24, 517-526). Los subtipos Kv3.1-3 son predominantes en el SNC, mientras que los canales Kv3.4 se encuentran predominantemente en el músculo esquelético y neuronas simpáticas (Weiser et al., 1994, *J. Neurosci.* 14, 949-972). Los subtipos de canales Kv3.1-3 son expresados de forma diferencial por subclases de interneuronas en las zonas cerebrales cortical y del hipocampo (p. ej., Chow et al., 1999, *J. Neurosci.* 19, 9332-9345; Martina et al., 1998, *J. Neurosci.* 18, 8111-8125; McDonald y Mascagni, 2006, *Neurosci.* 138, 537-547; Chang et al., 2007, *J. Comp. Neurol.* 502, 953-972), en el tálamo (p. ej. Kasten et al., 2007, *J. Physiol.* 584, 565-582), cerebelo (p. ej. Sacco et al., 2006, *Mol. Cell. Neurosci.* 33, 170-179), y núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, *J. Comp. Neurol.* 437, 196-218).

30 La caracterización de ratones en los que se ha eliminado uno o más subtipos de Kv3 muestra que la ausencia de Kv3.1 da lugar a actividad locomotora aumentada, actividad electroencefalográfica alterada y un patrón de sueño fragmentado (Joho et al., 1999, *J. Neurophysiol.* 82, 1855-1864). La eliminación de Kv3.2 conduce a una reducción en el umbral convulsivo y actividad electroencefalográfica cortical alterada (Lau et al., 2000, *J. Neurosci.* 20, 9071-9085). La eliminación de Kv3.3 está asociada con ataxia leve y deficiencias motoras (McMahon et al., 2004, *Eur. J. Neurosci.* 19, 3317-3327). La eliminación doble de Kv3.1 y Kv3.3 da lugar a un fenotipo grave caracterizado por convulsiones espontáneas, ataxia y una mayor sensibilidad a los efectos del etanol (Espinosa et al., 2001, *J. Neurosci.* 21, 6657-6665; Espinosa et al., 2008, *J. Neurosci.* 28, 5570-5581).

35 La farmacología conocida de los canales Kv3 es limitada. Se ha mostrado que el tetraetilamonio (TEA) inhibe los canales en concentraciones milimolares bajas (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosci.* 24, 517-526), y las toxinas sustancias depresoras de la sangre (BDS) de anémonas de mar, *Anemonia sulcata* (Diochot et al., 1998, *J. Biol. Chem.* 273, 6744-6749), inhiben selectivamente los canales Kv3 con una alta afinidad (Yeung et al., 2005, *J. Neurosci.* 25, 8735-8745). Además de los compuestos que actúan directamente en los canales Kv3, se ha mostrado que los agonistas de receptores que activan la proteína quinasa A (PKA) y proteína quinasa C (PKC) modulan las corrientes mediadas por Kv3 en zonas del cerebro específicas, conduciendo a una reducción en la capacidad de las neuronas para disparar a alta frecuencia (Atzori et al., 2000, *Nat. Neurosci.* 3, 791-798; Song et al., 2005, *Nat. Neurosci.* 8, 1335-1342); estos estudios sugieren que la PKA y PKC pueden fosforilar específicamente canales Kv3 de una forma específica de neurona, produciendo una reducción en las corrientes mediadas por Kv3.

45 El trastorno bipolar, esquizofrenia, ansiedad y epilepsia son trastornos graves del sistema nervioso central que se han asociado con la función reducida de interneuronas inhibitoras y transmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Reynolds et al., 2004, *Neurotox. Res.* 6, 57-61; Benes et al., 2008, *PNAS*, 105, 20935-20940; Brambilla et al., 2003, *Mol. Psychiatry.* 8, 721-37, 715; Aroniadou-Anderjaska et al., 2007, *Amino Acids* 32, 305-315; Ben-Ari, 2006, *Crit. Rev. Neurobiol.* 18, 135-144). Las células en cesta positivas para parvalbúmina que expresan canales Kv3 en la corteza cerebral y el hipocampo tienen una función en la generación de retroinhibición en circuitos locales (Markram et al., 2004, *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 793-807). Dada la dominancia relativa de entrada sináptica excitatoria frente a entrada inhibitora a las neuronas piramidales glutamatérgicas en estos circuitos, el disparo rápido de interneuronas que suministran entrada inhibitora es esencial para asegurar la inhibición equilibrada. Además, es necesaria la sincronización exacta de la entrada inhibitora para mantener la sincronización de la red, por ejemplo, en la generación de oscilaciones de los potenciales de campo de frecuencia gamma que se han asociado con la función cognitiva (Fisahn et al., 2005, *J. Physiol* 562, 65-72; Engel et al., 2001, *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 704-716). En particular, se ha observado una reducción de las oscilaciones gamma en pacientes con esquizofrenia (Spencer et al., 2004, *PNAS* 101, 17288-17293). Por consiguiente, se puede esperar que los moduladores positivos de los canales Kv3 potencien las capacidades de disparo de grupos específicos de neuronas de disparo rápido en el

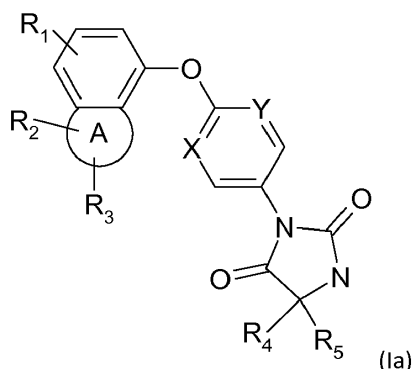
cerebro. Estos efectos pueden ser beneficiosos en trastornos asociados con la actividad anómala de estos grupos neuronales.

Además, se ha mostrado que los canales Kv3.2 son expresados por neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ) el principal marcapasos circadiano en el SNC (Schulz y Steimer, 2009, *CNS Drugs* 23 Suppl 2,3-13).

5 La hipoacusia representa una epidemia que afecta a aproximadamente 16% de la población en Europa y Estados Unidos (Goldman y Holme, 2010, *Drug Discovery Today* 15, 253-255), con una prevalencia estimada de 250 millones de personas en todo el mundo (B.Shield, 2006, *Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment*. Un artículo para Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear_It_Report_October_2006.pdf). A medida que la esperanza de vida aumenta, también lo hace el número de personas que padecen trastornos auditivos. Además, se cree que el estilo de vida moderno puede exacerbar esta carga a medida que envejece la generación más joven. Las afecciones auditivas, incluyendo acúfenos, tienen un efecto profundo en la calidad de vida, produciendo aislamiento social, depresión, dificultades en el trabajo y las relaciones, baja autoestima y discriminación. Los canales iónicos regulados por voltaje de la familia de Kv3 son expresados en niveles altos en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, *J. Comp. Neurol.* 437, 196-218) donde permiten el disparo rápido de neuronas que transmiten la información auditiva de las regiones coclear a la cerebral superior. Se observa la pérdida de la expresión del canal Kv3.1 en ratones con deterioro auditivo (von Hehn et al., 2004, *J. Neurosci.* 24, 1936-1940), y se puede asociar una disminución de la expresión de Kv3.1 con la hipoacusia en ratones envejecidos (Jung et al. 2005 *Neurol. Res.* 27, 436-440). Además, es probable que la plasticidad patológica de las redes del tronco cerebral auditivo contribuya a los síntomas que experimentan muchas personas que padecen hipoacusia de distintos tipos. Estudios recientes han mostrado que la regulación de la función y expresión de los canales Kv3.1 tiene una función principal en el control de la excitabilidad neuronal auditiva (Kaczmarek et al., 2005, *Hearing Res.* 206, 133-145), sugiriendo que este mecanismo podría dar cuenta de algunos de los cambios plásticos que dan lugar a los acúfenos. Más específicamente, ahora se ha observado una reducción de las corrientes de potasio de tipo Kv3 en neuronas del núcleo coclear dorsal después de traumatismo acústico en ratas, sugiriendo que la función reducida de Kv3 podría contribuir al proceso patológico que se desencadena por el ruido dañino (Pilati et al., 2011, *Hearing Res.*, doi: 10.1016/j.hearingres.2011.10.008), y que apoya la hipótesis de que la modulación positiva de los canales Kv3 en los núcleos auditivos del tronco cerebral podrían tener un beneficio terapéutico en pacientes que padecen hipoacusia inducida por ruido. Finalmente, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo, a menudo están asociados con hipersensibilidad a la entrada sensorial, incluyendo estímulos auditivos. Descubrimientos recientes sugieren que la proteína codificada por el gen FMR-1, cuya mutación o ausencia da lugar al síndrome del cromosoma X frágil, puede regular directamente la expresión de los canales Kv3.1 en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Strumbos et al., 2010, *J. Neuroscience*, pendiente de publicación), sugiriendo que la mala regulación de los canales Kv3.1 podría dar lugar a hiperacusia en pacientes que padecen el síndrome del cromosoma X frágil o autismo. Por consiguiente, los autores de la invención proponen que moléculas pequeñas moduladoras de canales Kv3 en núcleos auditivos del tronco cerebral podrían tener un beneficio en el tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo acúfenos e hiperagudeza auditiva asociados con el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia):



40

en donde:

R₁ es H, o alquilo C₁₋₄, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₄, CN, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, espirocarbociclilo C₃₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o halógeno;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halógeno;

A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

X es C o N;

5 Y es C o N;

R₄ es alquilo C₁₋₄;

R₅ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄;

o R₄ y R₅ pueden estar condensados para formar un espirocarbociclilo C₃₋₄;

10 en donde R₂ y R₃ pueden estar unidos al mismo o a diferente átomo del anillo; y en donde R₂ puede estar unido a un átomo del anillo condensado;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se pueden proporcionar compuestos de fórmula (I) en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

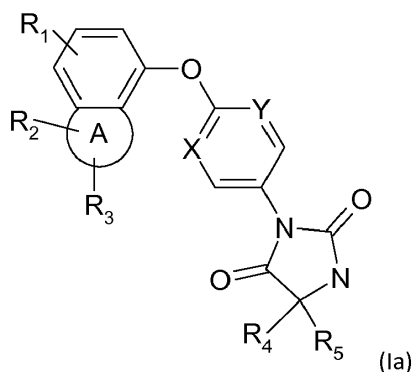
15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como medicamentos, en particular para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, así como la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del sueño.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, así como la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del sueño.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona el compuesto de fórmula (Ia):



25

en donde:

R₁ es H, o alquilo C₁₋₄, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₄, CN, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, espirocarbociclilo C₃₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o halógeno;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halógeno;

30 A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

X es C o N;

Y es C o N;

35 R₄ es alquilo C₁₋₄;

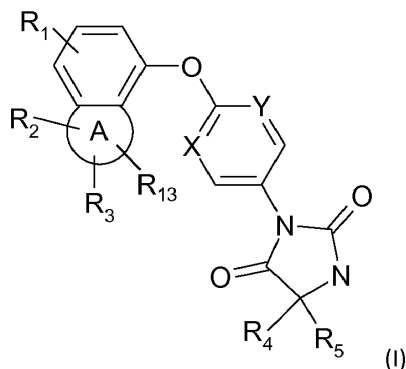
R₅ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄;

o R₄ y R₅ pueden estar condensados para formar un espirocarbociclilo C₃₋₄;

en donde R₂ y R₃ pueden estar unidos al mismo o a diferente átomo del anillo; y en donde R₂ puede estar unido a un átomo del anillo condensado;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describen compuestos de fórmula (I):



en donde:

R₁ es H, o alquilo C₁₋₄, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₄, CN, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄;

10 R₂ es H, alquilo C₁₋₄, espirocarbociclilo C₃₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o halógeno;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halógeno;

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halógeno;

15 A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

X es C o N;

Y es C o N;

R₄ es alquilo C₁₋₄;

R₅ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄;

20 o R₄ y R₅ pueden estar condensados para formar un espirocarbociclilo C₃₋₄;

en donde R₂ y R₃ pueden estar unidos al mismo o a diferente átomo del anillo; y en donde R₂ puede estar unido a un átomo del anillo condensado.

Adecuadamente R₁ es H o metilo. En una realización de la invención R₁ es H. En una segunda realización de la invención R₁ es alquilo C₁₋₄, en particular R₁ es metilo.

25 Adecuadamente R₂ es H, F, metilo, etilo, isopropilo o un grupo espiránico C₃. En una realización de la invención R₂ es H. En una segunda realización de la invención R₂ es alquilo C₁₋₄, en un ejemplo particular de esta invención R₂ es metilo, en un ejemplo adicional de esta realización R₂ es etilo y en otro ejemplo de esta realización R₂ es propilo (p. ej., isopropilo). En una tercera realización de la invención R₂ es un grupo espiránico C₃. En una cuarta realización de la invención R₂ es un grupo espiránico C₄. En una quinta realización R₂ es halógeno, en particular fluoro.

30 Adecuadamente R₃ es H, F, metilo o etilo. En una realización de la invención R₃ es H. En una segunda realización de la invención R₃ es alquilo C₁₋₄, en un ejemplo particular de esta realización R₃ es metilo, en un ejemplo adicional de esta realización R₃ es etilo. En una tercera realización de la invención R₃ es halógeno, en particular fluoro. El experto en la técnica apreciará que dependiendo del tamaño, presencia de heteroátomos y el grado de insaturación del anillo A, R₃ puede estar ausente. Por consiguiente, en otra realización de la invención R₃ está ausente.

35 Adecuadamente, R₃ puede ser H, F, metilo o etilo y R₂ puede ser H, F, metilo, etilo, isopropilo o espirocarbociclilo C₃₋₄. En particular, R₃ puede ser H, F, metilo o etilo y R₂ puede ser H, F, metilo, etilo, isopropilo o espirocarbociclilo C₃. En algunas realizaciones R₃ es H y R₂ es H, metilo, etilo, isopropilo o espirocarbociclilo C₃₋₄. En otras

realizaciones, R₃ es metilo o etilo y R₂ es metilo o etilo, en un ejemplo de esta realización R₃ y R₂ son ambos metilo (tal como unidos al mismo átomo de carbono del anillo), en un segundo ejemplo de esta realización, R₃ y R₂ son ambos etilo (tal como unidos al mismo átomo de carbono del anillo). En realizaciones adicionales R₃ y R₂ son ambos fluoro (tal como unidos al mismo átomo de carbono del anillo).

5 Adecuadamente R₁₃ puede ser H, F o metilo. En una realización de la descripción R₁₃ es H. En una segunda realización de la descripción R₁₃ es alquilo C₁₋₄, en un ejemplo particular de esta realización R₁₃ es metilo. En una tercera realización de la descripción R₁₃ es halógeno, en particular fluoro. El experto en la técnica apreciará que dependiendo del tamaño, presencia de heteroátomos y el grado de insaturación del anillo A, R₁₃ puede estar ausente. Por consiguiente, en otra realización de la descripción R₁₃ está ausente.

10 En una realización de la invención A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo. En una segunda realización de la invención A es un heterociclo saturado o insaturado de 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo.

15 En algunas realizaciones, el anillo a contiene un heteroátomo. En otras realizaciones, el anillo a contiene dos heteroátomos (p. ej., dos átomos de oxígeno, alternativamente un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno).

Adecuadamente, A es dihidrofurano, isoxazol, dihidropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-oxazina o dihidropirano condensado con un grupo ciclopropilo. En una realización de la invención A es dihidrofurano. En una segunda realización de la invención A es dihidropirano. En una tercera realización de la invención, A es dihidrofurano condensado con un grupo ciclopropilo. En una cuarta realización de la invención, A es dihidropirano condensado con un grupo ciclopropilo. En una quinta realización de la invención, A es dihidrofurano, isoxazol o dihidropirano. En una sexta realización de la invención, A es dihidrofurano, isoxazol o dihidropirano, condensado con un grupo ciclopropilo. En una séptima realización de la invención, A es 1,3-oxazina. En una octava realización de la invención, A es 1,3-dioxolano.

25 Cuando A contiene un heterociclo de 5 miembros que contiene un heteroátomo, adecuadamente el átomo de oxígeno está situado en la posición meta con respecto al anillo de fenilo.

Cuando A contiene un heterociclo de 5 miembros que contiene un heteroátomo, adecuadamente el heterociclo es dihidrofurano.

30 Cuando A contiene un heterociclo de 6 miembros que contiene un heteroátomo, adecuadamente el átomo de oxígeno está situado en la posición meta con respecto al anillo de fenilo.

Cuando A contiene un heterociclo de 6 miembros que contiene un heteroátomo, adecuadamente el heterociclo es dihidropirano.

35 Cuando A es un anillo de 5 miembros, en realizaciones particulares de la descripción uno de R₂, R₃ y R₁₃ es H y los otros son ambos metilo, por ejemplo uno de R₂, R₃ y R₁₃ es H y los otros son ambos metilo unidos al mismo átomo de carbono. Alternativamente, cuando A es un anillo de 5 miembros, R₂ es un grupo espiránico C₃ y R₃ y R₁₃ son ambos H.

Cuando A es un anillo de 5 miembros condensado con un grupo ciclopropilo, adecuadamente R₂, R₃ y R₁₃ son todos H.

40 Cuando A es un anillo de 6 miembros, en realizaciones particulares de la descripción uno de R₂, R₃ y R₁₃ es metilo y los otros son ambos H. Alternativamente, cuando A es un anillo de 6 miembros, R₂ es un grupo espiránico C₃ y R₃ y R₁₃ son ambos H.

Cuando A es un anillo de 5 miembros condensado con un grupo ciclopropilo, adecuadamente R₂, R₃ y R₁₃ son todos H.

Cuando A es un anillo de 6 miembros condensado con un grupo ciclopropilo, adecuadamente R₂, R₃ y R₁₃ son todos H.

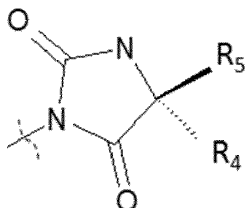
En una realización de la invención X es C e Y es C. En una segunda realización de la invención X es N e Y es C. En una tercera realización de la invención X es N e Y es N.

45 Adecuadamente, R₄ es metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. En una realización de la invención R₄ es metilo. En otra realización de la invención R₄ es etilo. En una realización adicional de la invención R₄ es propilo, tal como isopropilo. En una realización adicional más de la invención R₄ es butilo, tal como t-butilo.

Adecuadamente, R₅ es H o metilo. En una realización de la invención R₅ es H. En una segunda realización de la invención R₅ es alquilo C₁₋₄, en particular R₅ es metilo.

50 En una realización de la invención R₄ y R₅ juntos forman un espirocabociclo C₃. En una segunda realización de la invención R₄ y R₅ juntos forman un espirocabocicililo C₄. En una realización adicional de la invención R₄ es metilo y R₅ es metilo. En una realización de particular interés, R₄ es etilo y R₅ es metilo.

Adecuadamente, R₄ y R₅ tienen la disposición estereoquímica:

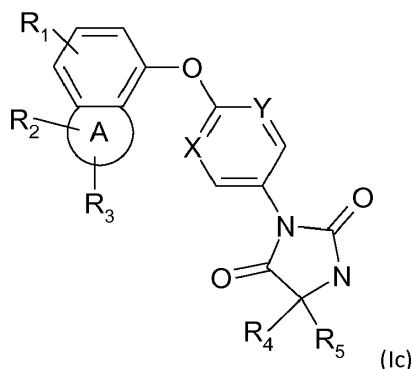


En una realización de la invención, R₅ es H y el sustituyente R₄ está en la configuración S.

5 En una realización de la invención R₄ es metilo, R₅ es metilo, X es N e Y es C, tal como cuando A es dihidrofurano, en particular cuando A es dihidrofurano y R₁ es H, en especial cuando A es dihidrofurano, R₁ es H y R₂ es un grupo espiránico C₃.

10 Los compuestos de fórmula (I), o cualquier subconjunto que incluye los compuestos de fórmula (Ib) y compuestos de fórmula (Ic), se pueden proporcionar opcionalmente en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una segunda realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable. En una tercera realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) no está en forma de una sal o solvato.

También se proporciona un compuesto de fórmula (Ic)



15 en donde:

R₁ es H, o alquilo C₁₋₄;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, espirocarbociclilo C₃₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o halógeno;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halógeno;

20 A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

X es C o N;

Y es C o N;

R₄ es alquilo C₁₋₄;

25 R₅ es H, deuterio, alquilo C₁₋₄;

o R₄ y R₅ pueden estar condensados para formar un espirocarbociclilo C₃₋₄;

en donde R₂ y R₃ pueden estar unidos al mismo o a diferente átomo del anillo;

y en donde R₂ puede estar unido a un átomo del anillo condensado;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

Con respecto a los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic):

En una realización de la invención R₁ es H.

En una realización de la invención R₁ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la invención R₁ es metilo.

En una realización de la invención R₂ es H.

- 5 En una realización de la invención R₂ es alquilo C₁₋₄. En otra realización R₂ es metilo. En una realización adicional R₂ es etilo. En una realización adicional más R₂ es propilo.

En una realización de la invención R₂ es un grupo espiránico C₃.

En una realización de la invención R₃ es H.

En una realización de la invención R₃ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la invención R₃ es metilo.

- 10 En una realización de la invención A es tetrahydrofurano, isoxazol o tetrahidropirano.

En una realización de la invención A es tetrahydrofurano, isoxazol o tetrahidropirano, condensado con un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención X es C e Y es C.

En una realización de la invención X es N e Y es C.

- 15 En una realización de la invención X es N e Y es N.

En una realización de la invención R₄ es metilo. En otra realización de la invención R₄ es etilo. En una realización adicional de la invención R₄ es propilo. En una realización adicional más de la invención R₄ es butilo.

En una realización de la invención R₅ es H.

En una realización de la invención R₅ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la invención R₅ es metilo.

- 20 En una realización de la invención R₄ y R₅ juntos forman un espirocabociclo C₃.

En una realización de la invención R₄ y R₅ juntos forman un espirocabociclo C₄.

En una realización de la invención, R₅ es H y el sustituyente R₄ está en la configuración S.

En una realización de la invención R₄ es metilo y R₅ es metilo.

En una realización de la invención R₄ es metilo, R₅ es metilo, X es N e Y es C.

- 25 En una realización de la invención R₄ es metilo, R₅ es metilo, X es N, Y es C y A es tetrahydrofurano.

En una realización de la invención R₄ es metilo, R₅ es metilo, X es N, Y es C, A es tetrahydrofurano y R₁ es H.

En una realización de la invención R₄ es metilo, R₅ es metilo, X es N, Y es C, A es tetrahydrofurano, R₁ es H y R₂ es un grupo espiránico C₃.

En una realización de la invención el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 (5R)-3-[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

5,5-dimetil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

- 35 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;

- (5*R*)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
 7-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;
 6-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;
 3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5 (5*R*)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1,1-dimetiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
 (5*R*)-5-etil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
 5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 10 (5*R*)-5-etil-3-(6-[(3*S*/*R*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il]oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros);
 (5*R*)-5-etil-3-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2);
 (5*R*)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros);
- 15 (5*R*)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2);
 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-chromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato);
 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-chromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2);
 5,5-dimetil-3-{6-[(1*a*-metil-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- 20 5,5-dimetil-3-{6-[(1*a*-metil-1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2);
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
 3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
 (5*R*)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1-metiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 25 (5*R*)-3-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
 5,5-dimetil-3-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
 (5*R*)-3-{2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
 5,5-dimetil-3-{6-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2);
- 30 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[6-(1,1*a*,2,7*b*-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-7-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- 35 3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2);
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- También se describen los siguientes compuestos:
- (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-(4-metilchroman-5-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- 40 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilspiro[2*H*-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;
 (5*R*)-3-[2-(3,3-dimetilisochroman-5-il)oxipirimidin-5-il]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;

- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5 (5R)-3-[2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[(2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- 5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;
- 10 (5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-3-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;
- 15 (5R)-3-[6-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxi-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;
- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para evitar dudas, las realizaciones de una cualquiera de las características de los compuestos de la invención se puede combinar con cualquier realización de otra característica de los compuestos de la invención para crear una realización adicional.

- 25 El término "halogeno-" o "halógeno" como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos particulares de halogeno- son fluoro y cloro, en especial fluoro.

- 30 Cuando el compuesto contiene un grupo alquilo C₁₋₄, sea solo o formando parte de un grupo mayor, p. ej., alcoxi C₁₋₄, el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o una combinación de los mismos. Los ejemplos de alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Un grupo particular de grupos alquilo C₁₋₄ de ejemplo son grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. Un ejemplo de alcoxi C₁₋₄ es metoxi.

- 35 El término "halogenoalquilo C₁₋₄" como se usa en la presente memoria, incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Un grupo particular de grupos halogenoalquilo C₁₋₄ de ejemplo incluyen grupos metilo y etilo sustituidos con uno a tres átomos de halógeno, en particular uno a tres átomos de flúor.

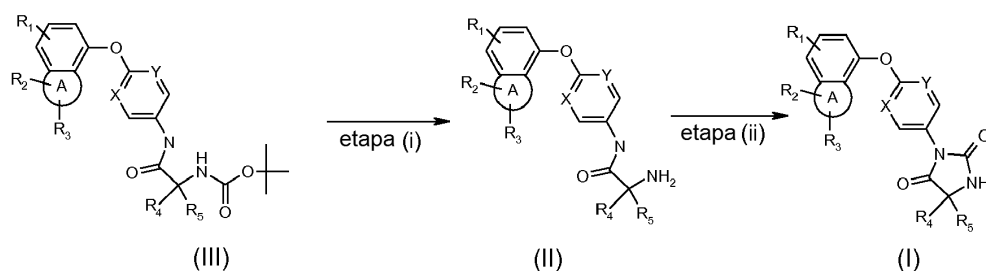
- 40 El término "halogenoalcoxi C₁₋₄" como se usa en la presente memoria, incluye grupos alcoxi de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Un grupo particular de grupos halogenoalquilo C₁₋₄ de ejemplo incluyen grupos metoxi y etoxi sustituidos con uno a tres átomos de halógeno, en particular uno a tres átomos de flúor.

La expresión "heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O" incluye, por ejemplo, furano, oxazol, isoxzol, oxadiazol, terahidrofurano, pirano, tetrahidropirano, dioxolano, dioxano, morfolina y oxazolina.

- 45 Se observará que para usar en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales

- farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse *J.Pharm.Sci.* (1977) 66, pp 1-19. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, p. ej., ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales, p. ej., oxalatos o formiatos, se pueden usar, por ejemplo, para aislar los compuestos de fórmula (I) y están incluidos dentro del alcance de la invención.
- 5 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye en su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, si es cristalina pueden estar opcionalmente solvatados, p. ej., como el hidrato. Esta invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables del disolvente (p. ej., agua).
- Se entenderá que la invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que estos están incluidos en el alcance de la invención.
- 15 Como se usa en la presente memoria "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.
- 20 Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y mezclas de las mismas (p. ej., mezclas racémicas). Cuanto están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye en su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.
- 25 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los citados en la fórmula (I) salvo por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado más habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I . Otro isótopo de interés es el ^{13}C .
- 30 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).
- 35 Puesto que los compuestos de fórmula (I) están destinados a uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% puros, más adecuadamente al menos 75% puros y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% puros (los % están en peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.
- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) y derivados de los mismos. Los siguientes esquemas detallan algunas rutas sintéticas a los compuestos de la invención. En los siguientes esquemas, los grupos reactivos se pueden proteger con grupos protectores y desproteger de acuerdo con técnicas bien establecidas.
- 45 En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden hacer de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como por métodos representativos expuestos más adelante, los de los ejemplos y modificaciones de los mismos.
- 50 Los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos de los mismos, se pueden preparar por los métodos generales señalados en lo sucesivo. En la siguiente descripción, los grupos A, R₁, R₂, X, Y, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados previamente definidos para los compuestos de fórmula (I) salvo que se indique otra cosa.

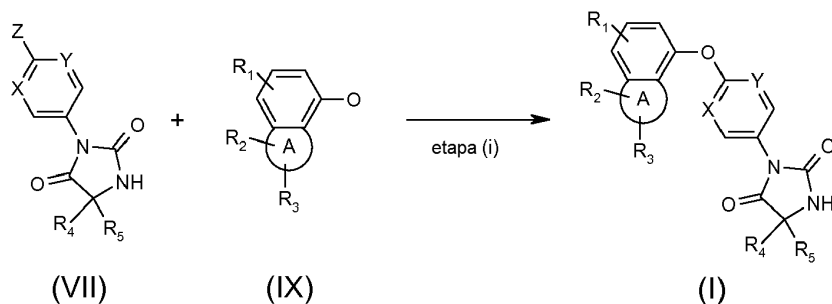
Esquema 1a



etapa (ii): los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ciclación de los compuestos de fórmula (II) en un disolvente, p. ej., diclorometano con un agente de carbonilación, p. ej. trifosgeno, preferiblemente diluido en el mismo disolvente y añadido en un segundo tiempo a 0°C en presencia de una base, p. ej., trietilamina. En algunos casos, se podría usar acetato de etilo como disolvente. Opcionalmente, se puede añadir una cantidad catalítica de DMAP.

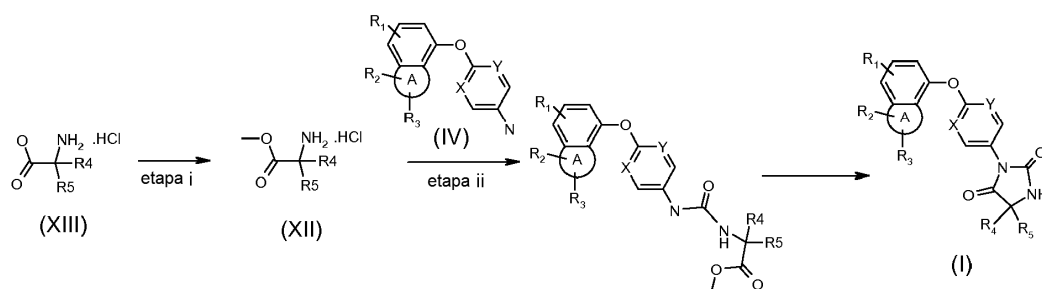
etapa (i): los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) por eliminación del grupo protector BOC en condiciones ácidas, p. ej. TFA en un disolvente, p. ej., diclorometano a aproximadamente 0°C o T.a.

10 Esquema 1b



Los compuestos de fórmula (I), en donde X=Y=N o (X=C, Y=N) o (X=N, Y=C) y R₄ y R₅ no son H, se pueden preparar por sustitución aromática nucleófila. En esta reacción, un derivado halogenopiridilo o halogenopirimidilo de fórmula (VII) en donde típicamente Z=Cl y un fenol de fórmula (IX) se hacen reaccionar en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado, p. ej., en N,N-dimetilformamida o en acetonitrilo, con calentamiento convencional o calentamiento con microondas.

Esquema 1c

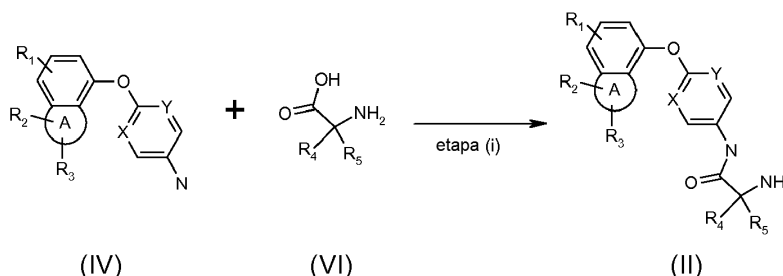


etapa (iii): los compuestos de fórmula (I) en donde R₄ y R₅ son H se pueden preparar por reacción de una urea del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes y una base tal como metóxido sódico en un disolvente tal como metanol, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 60°C.

etapa (ii): El producto de urea de la etapa (ii) mostrado antes, se puede preparar por reacción de anilinas de fórmula (IV) y aminoésteres (sal de hidrocloreto) de fórmula (XII) en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano o acetato de etilo, con un agente de carbonilación, p. ej., trifosgeno, preferiblemente previamente diluido en el mismo disolvente, en presencia de una base, p. ej. trietilamina o diisopropiletilamina, a temperatura en el intervalo de 0°C a 60°C, opcionalmente añadiendo una cantidad catalítica o estequiométrica de DMAP.

etapa (i): Los aminoésteres (sal de hidrocloreto) de fórmula (XII) (si no están disponibles en el comercio) se pueden preparar a partir de aminoácidos disponibles en el comercio (sal de hidrocloreto) de fórmula (XIII) por reacción con metanol en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de cloruro de tionilo a temperatura en el intervalo de t.a. a temperatura de reflujo.

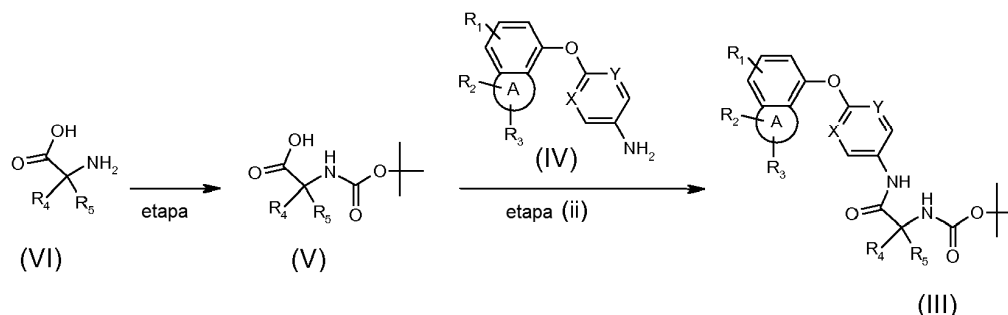
Esquema 2a



5

etapa (i): los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de anilinas de fórmula (IV) y aminoácidos (como base libre o sal de hidrocloreto) de fórmula (VI) por acoplamiento amídico en presencia de un agente de acoplamiento, p. ej. T3P, en un disolvente tal como acetato de etilo, acetonitrilo o una mezcla de los mismos.

Esquema 2b

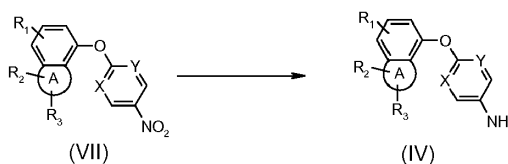


10 etapa (ii): los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de anilinas de fórmula (IV) y aminoácidos N-protectados de fórmula (V) por acoplamiento amídico en presencia de una base, p. ej., DIPEA y un agente de acoplamiento, p. ej., HATU, TBTU en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

15 etapa (i): Algunos aminoácidos protegidos con N-Boc de fórmula (V) están disponibles en el comercio, p. ej., *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metilalanina por ejemplo, en Aldrich, *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-alanina por ejemplo en Aldrich, ácido (2*R*)-2-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino}butanoico por ejemplo en Bachem UK Ltd, *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-isovalina por ejemplo en Nagase & Co Ltd.

20 Los aminoácidos N-protectados (V) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) por ejemplo con Boc-anhídrido, en presencia de una base, p. ej., NaHCO₃ acuoso, hidróxido sódico acuoso en un disolvente tal como THF, metanol, dioxano. Están disponibles muchas descripciones en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron*, 2006, 62(42), 9966 - 9972)

Esquema 3

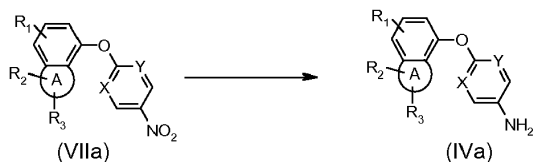


Las anilinas de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de nitrocompuestos (VII). Condiciones de reacción adecuadas para transformar (VII) en (IV) son, por ejemplo:

25 - reducción en presencia de Fe en polvo y cloruro amónico en un disolvente tal como una mezcla de THF/agua, por ejemplo a temperatura ambiente

- reducción con cloruro de estaño hidrato en un disolvente tal como etanol con calentamiento, por ejemplo a temperatura de reflujo.

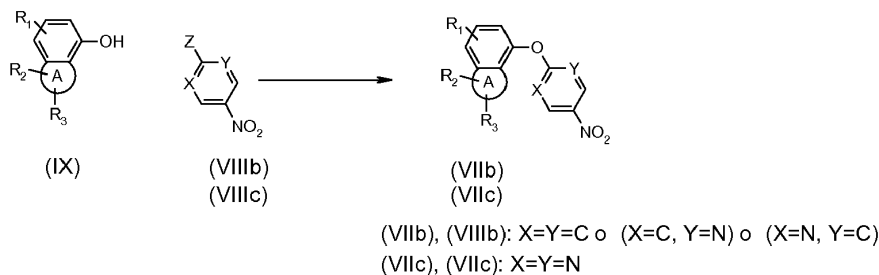
Esquema 4



5 Las anilinas de fórmula (IVa), en donde R₂ es H, alquilo C₁₋₄, espirocarbocicliilo C₃₋₄ y R₃ es H, alquilo C₁₋₄ y (X,Y) no es (N,N) se pueden preparar a partir de nitrocompuestos (VIIa) con las condiciones descritas en el esquema 3 o también con las siguientes condiciones:

- reducción con hidrazina hidrato y una cantidad catalítica de Pd/C en un disolvente tal como etanol con calentamiento, por ejemplo a temperatura de reflujo.

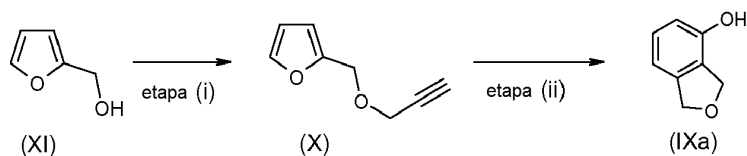
Esquema 5



10 Los compuestos de fórmula (VIIb) en donde X=Y=C o (X=C, Y=N) o (X=N, Y=C) se pueden preparar por sustitución aromática nucleófila. En esta reacción se usan un nitroderivado de fórmula (VIIIb) en donde Z=F (normalmente cuando [X=C, Y=C]) o Z=Cl (normalmente cuando [X=N, Y=C] o [X=C, Y=N]) y un fenol de fórmula (IX) en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente, p. ej., en N,N-dimetilformamida o en acetonitrilo con calentamiento normal o con microondas.

15 Los compuestos de fórmula (VIIc) en donde X=Y=N se pueden preparar por sustitución aromática nucleófila a partir del fenol (IX) y el nitrocompuesto (VIIIc) en donde normalmente Z=Cl a temperatura ambiente usando una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Otro disolvente adecuado es acetonitrilo.

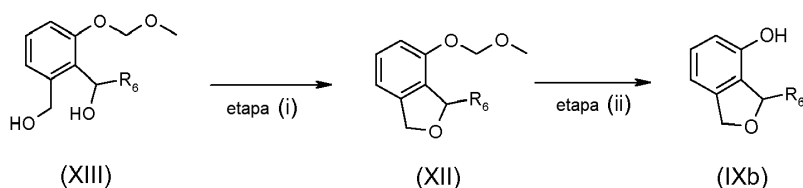
Esquema 6



20 etapa (iii): El fenol de fórmula (IXa) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 6, se puede preparar por una reacción intramolecular a partir de compuestos de fórmula (X) en presencia de una cantidad catalítica de AuCl₃ en acetonitrilo a temperatura ambiente o una cantidad catalítica de PtCl₂ en acetona con calentamiento (como se describe para este en el *Journal of the American Chemical Society* 2003, 125, 5757-5766)

25 etapa (ii): los compuesto de fórmula (X) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (XI) con un método similar al descrito en el *Journal of the American Chemical Society* 2003, 125, 5757-5766 por sustitución nucleófila en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente, p. ej., DMF, con adición en un segundo tiempo de un electrófilo, p. ej. 3-bromo-1-propino.

Esquema 7

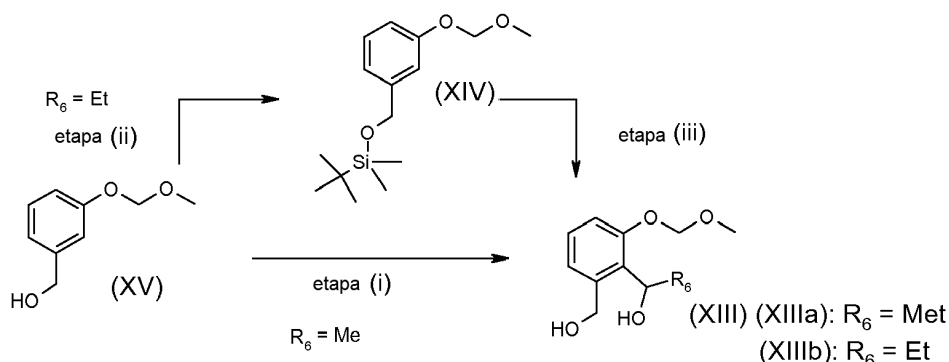


5 etapa (ii): los fenoles de fórmula (IXb), que corresponden a los compuestos de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A el heterociclo representado en el esquema 7 (siendo R₆ Me o Et), se pueden preparar usando los correspondientes compuestos de fórmula (XII) en presencia de condiciones ácidas tal como HCl acuoso en un disolvente tal como metanol.

etapa (i): los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar por ciclación de los compuestos de fórmula (XIII) usando una base tal como nBuLi en un disolvente tal como THF, p. ej. a 0°C, añadiendo en un segundo tiempo cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, p. ej., a 0°C, después un segundo equivalente de una base tal como nBuLi, p. ej., de 0°C a temperatura ambiente y deteniendo la reacción con un ácido prótico diluido tal como HCl.

10 Opcionalmente las dos etapas (i) y (ii) se pueden llevar a cabo en un solo matraz.

Esquema 8a



etapa (i): el compuesto de fórmula (XIIIa) en donde R₆= Met se puede preparar directamente a partir del compuesto de fórmula (XV)

15 - por litiación usando, por ejemplo, nBuLi en un disolvente tal como hexano en presencia de TMEDA de temperatura ambiente a 60°C

- adición en un segundo tiempo de acetaldehído, por ejemplo a -78°C, y calentando la mezcla de reacción, por ejemplo a temperatura ambiente.

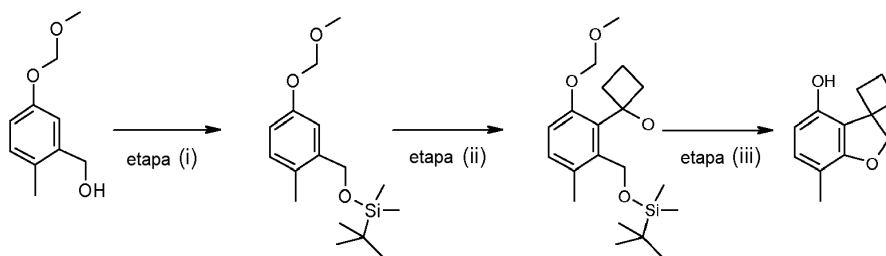
etapa (iii): el compuesto de fórmula (XIIIb) en donde R₆= Et se puede preparar a partir del compuesto protegido (XIV)

- por litiación usando por ejemplo nBuLi en un disolvente tal como hexano a temperatura ambiente

20 - adición en un segundo tiempo de propanal, por ejemplo a 0°C, y calentando la mezcla de reacción, por ejemplo a temperatura ambiente.

etapa (ii): el compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XV) por siliación, usando por ejemplo cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano, 1H-imidazol en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

Esquema 8b



5 etapa (iii): el fenol del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede obtener a partir de alcohol del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, después de tratamiento con un ácido adecuado tal como H_2SO_4 o ácido p-tolilsulfónico en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, metanol o etanol.

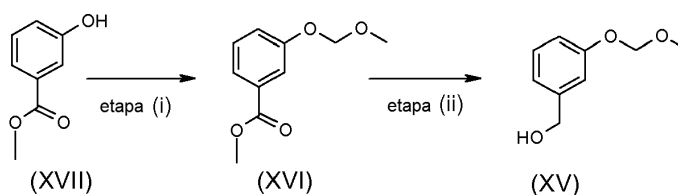
etapa (ii): El producto de la etapa (ii) mostrado antes, se puede preparar a partir del compuesto protegido del tipo producido por la etapa (i) mostrado antes

- por litación, usando, por ejemplo nBuLi en un disolvente tal como hexano a temperatura ambiente (añadiendo opcionalmente $CeCl_3$ previamente agitado en THF seco a temperatura ambiente en atmósfera de argón o hidrógeno)

10 - adición en una segunda etapa de ciclobutanona, por ejemplo a $0^\circ C$, y calentando la mezcla de reacción, por ejemplo a temperatura ambiente.

etapa (i): El producto de la etapa (i) mostrado antes se puede preparar a partir del alcohol de partida por siliación, usando, por ejemplo, cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano, 1H-imidazol en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

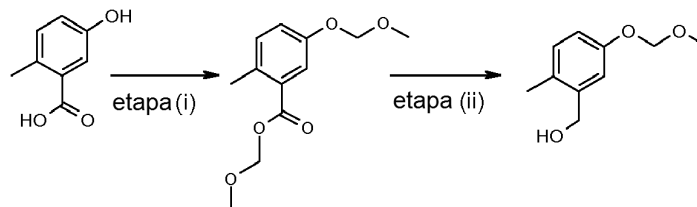
Esquema 9a



15 etapa (ii): los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de ésteres de fórmula (XVI) usando un agente de reducción, típicamente $LiAlH_4$ en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura tal como $0^\circ C$.

20 etapa (i): los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de fenoles de fórmula (XVII) usando cloro(metiloxi)metano, una base tal como DIPEA en un disolvente tal como diclorometano por ejemplo de $0^\circ C$ a temperatura ambiente.

Esquema 9b

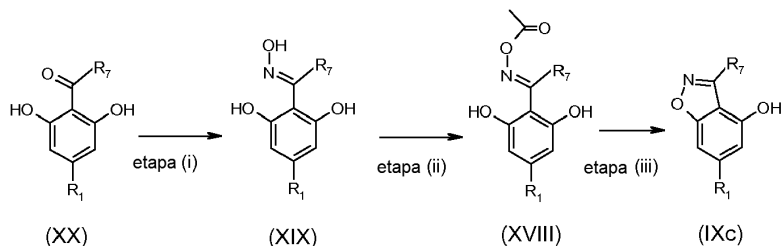


25 etapa (ii): El producto de la etapa (ii) mostrado antes, se puede preparar a partir de ésteres del tipo producidos por la etapa (i) mostrada antes, usando un agente de reducción adecuado típicamente $LiAlH_4$ en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura tal como $0^\circ C$ o temperatura ambiente.

etapa (i): El producto de la etapa (i) mostrado antes se puede preparar a partir del fenol de partida usando cloro(metiloxi)metano, una base tal como NaH en un disolvente tal como DMF o THF por ejemplo de $0^\circ C$ a temperatura ambiente.

Opcionalmente las dos etapas (i) y (ii) se pueden llevar a cabo en un solo matraz.

Esquema 10

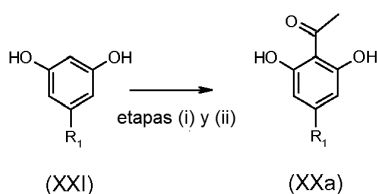


etapa (iii): Los fenoles de fórmula (IXc), que corresponden a los compuestos de fórmula (IX) en donde A es el heterociclo representado en el esquema 10, R₁ es H o metilo, R₇ es metilo, etilo o isopropilo, se pueden preparar a partir del compuesto (XVIII) por ciclación en presencia de un exceso de una base tal como piridina, con calentamiento, p. ej., a temperatura de reflujo.

etapa (ii): los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIX) por acilación, por ejemplo con anhídrido acético a temperatura ambiente.

etapa (i): los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XX) con hidrocloreuro de hidroxilamina usando una base tal como acetato sódico, calentando, p. ej. a temperatura de reflujo en un disolvente tal como una mezcla de etanol/agua o usando piridina como disolvente y base.

Esquema 11

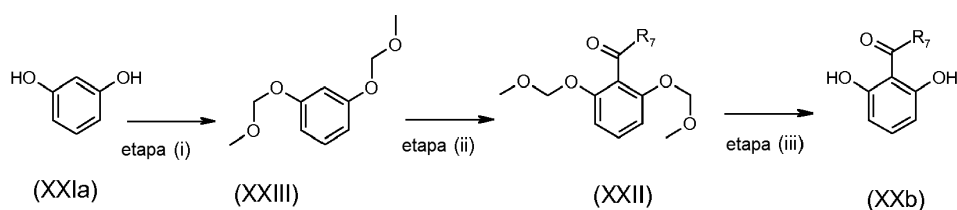


Entre las cetonas de fórmula (XX), la 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona está disponible en el comercio, p. ej., en Aldrich. Las cetonas de fórmula (XXa) que corresponden a las cetonas de fórmula (XX) en donde R₇= Me se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXI). Los compuestos de fórmula (XXI) se someten a

- primero una bis-acilación usando, p. ej., anhídrido acético en presencia de una base, p. ej. trietilamina en un disolvente, p. ej. diclorometano

- seguido de una acilación de Friedel Crafts con transferencia de acilo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis tal como AlCl₃ en un disolvente tal como clorobenceno con calentamiento p. ej. a 90°C.

Esquema 12



etapa (iii): las cetonas de fórmula (XXb) que corresponden a las cetonas de fórmula (XX) en donde R₇= Et o iPr y R₁=H se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXII) por eliminación de los dos grupos protectores en condiciones ácidas tales como solución acuosa de HCl, con calentamiento, p. ej. a temperatura de reflujo, en un disolvente tal como metanol.

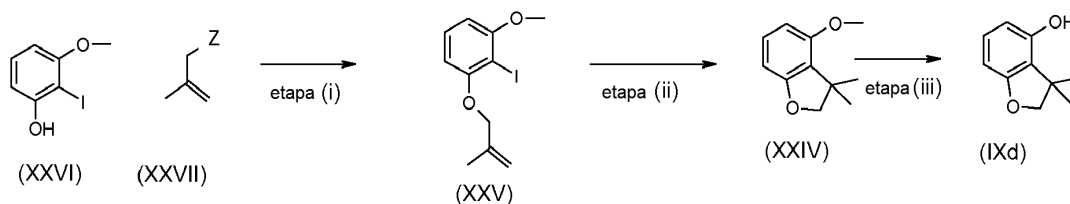
etapa (ii): los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXIII) por

- litiación con, por ejemplo, BuLi en un disolvente tal como tetrahidrofurano a, p. ej. temperatura ambiente

- adición en un segundo tiempo, del anhídrido o cloruro de acilo adecuado, por ejemplo a -78°C

etapa (i): el compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXIa) que corresponde al compuesto de fórmula (XXI) en donde R₁=H usando una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente tal como DMF, por ejemplo a 0°C, añadiendo en un segundo tiempo cloro(metiloxi)metano, por ejemplo de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema 13a

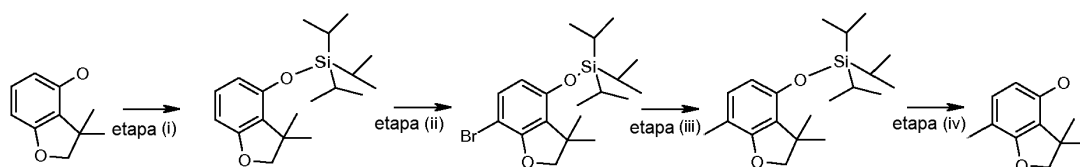


etapa (iii): El fenol de fórmula (IXd) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 13a, se puede preparar a partir del precursor O-metoxi (XXIV) usando una reacción de desmetilación, usando, por ejemplo, BBr₃ en un disolvente tal como diclorometano a 0°C.

5 etapa (ii): el compuesto de fórmula (XXIV) se puede preparar por ciclación a partir del compuesto de fórmula (XXV) usando, por ejemplo, tributilestannano y AIBN en un disolvente tal como tolueno p. ej. a temperatura de reflujo.

10 etapa (i): el compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXVI) en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMF, añadiendo en un segundo tiempo el compuesto de fórmula (XXVII) en donde Z=Cl o Br p. ej. a temperatura ambiente.

Esquema 13b



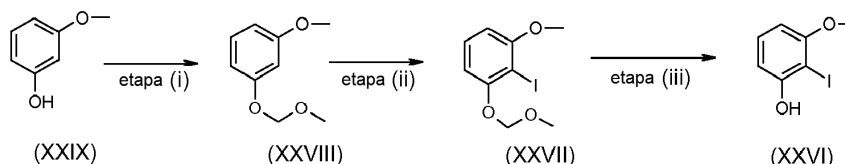
15 etapa (iv): el fenol del tipo producido en la etapa (iv) mostrada antes, se puede preparar a partir de compuestos protegidos con TiPS del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, eliminando el grupo protector en presencia de una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente.

etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar por intercambio de metal-halógeno, usando butil-litio o sec-butil-litio en un disolvente adecuado tal como THF o Et₂O o n-hexano a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente, y añadiendo en una segunda etapa un agente de metilación, tal como yodometano, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente.

20 etapa (ii): el compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir de un fenol protegido del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, usando un agente de bromación tal como NBS, en un disolvente adecuado tal como DMF o acetonitrilo o THF a temperatura ambiente.

25 etapa (i): el compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del fenol de partida por sililación, usando, por ejemplo, cloro-trisopropilsilano en presencia de una base tal como butil-litio en un disolvente tal como THF a temperatura en el intervalo de 0°C y temperatura ambiente.

Esquema 14



etapa (iii): el compuesto de fórmula (XXVI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXVII) por eliminación del grupo protector en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, HCl gaseoso en un disolvente tal como diclorometano.

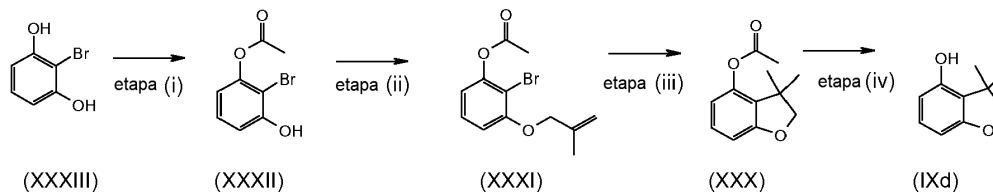
30 etapa (ii): el compuesto de fórmula (XXVII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXVIII) por

- litiación con, por ejemplo BuLi en un disolvente tal como tetrahidrofurano a p. ej. -78°C

- adición en un segundo tiempo, de una solución de yodo, por ejemplo a -70°C y dejando la reacción a temperatura ambiente.

etapa (i): el compuesto de fórmula (XXVIII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXIX) por protección del fenol usando una base, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente, p. ej. tetrahidrofurano, añadiendo en un segundo tiempo éter de bromometilo y metilo p. ej. a temperatura ambiente.

Esquema15



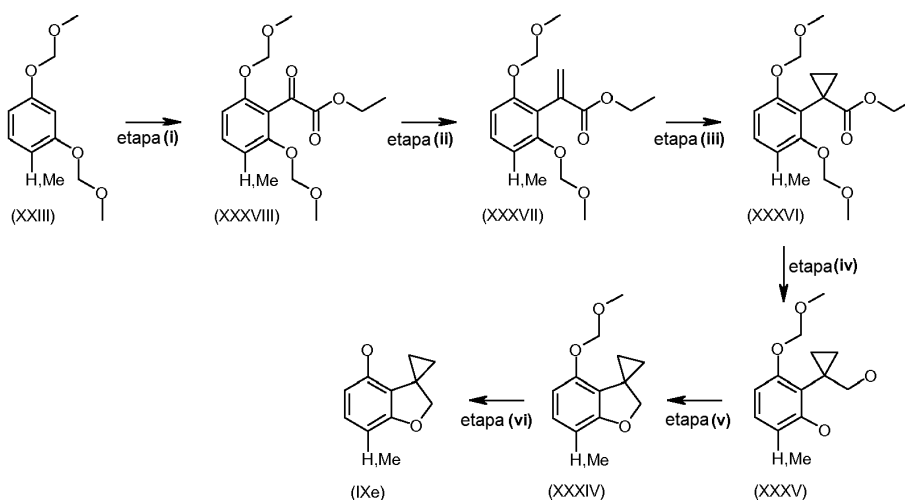
5 etapa (iv): Alternativamente el fenol de fórmula (IXd) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 15, se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXX) usando una base hidróxido, por ejemplo, hidróxido sódico, en un disolvente tal como metanol, p. ej. a temperatura ambiente.

10 etapa (iii): el compuesto de fórmula (XXX) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXI) por ciclación con condiciones presentadas en el esquema 13a en la etapa (ii)

etapa (ii): el compuesto de fórmula (XXXI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXII) usando una base tal como carbonato potásico y un electrófilo tal como 3-bromo-2-metil-1-propeno, en un disolvente tal como acetonitrilo p. ej. a temperatura ambiente.

15 etapa (i): el compuesto de fórmula (XXXII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXIII) por acetilación usando, por ejemplo, anhídrido acético, una base, p. ej. trietilamina, en un disolvente, p. ej. diclorometano, p. ej. a temperatura ambiente.

Esquema16



20 etapa (vi): el fenol de fórmula (IXe) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H o metilo y A es el heterociclo representado en el esquema 16 se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXIV) por eliminación del grupo protector MOM en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, HCl acuoso, en un disolvente tal como metanol calentando, p. ej. a 50°C.

etapa (v): el compuesto de fórmula (XXXIV) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXV) por una reacción de Mitsunobu usando trifenilfosfina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y añadiendo azodicarboxilato de diisopropilo a temperatura ambiente.

25 etapa (iv): el compuesto de fórmula (XXXV) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXVI) en un modo secuencial - desprotección en condiciones ácidas tal como HCl 2 N en agua en etanol

- evaporación del disolvente y uso de una base fuerte tal como NaH en un disolvente tal como THF a 0°C
- adición de MOMCl a 0°C
- reducción con hidruro de litio y aluminio a 0°C

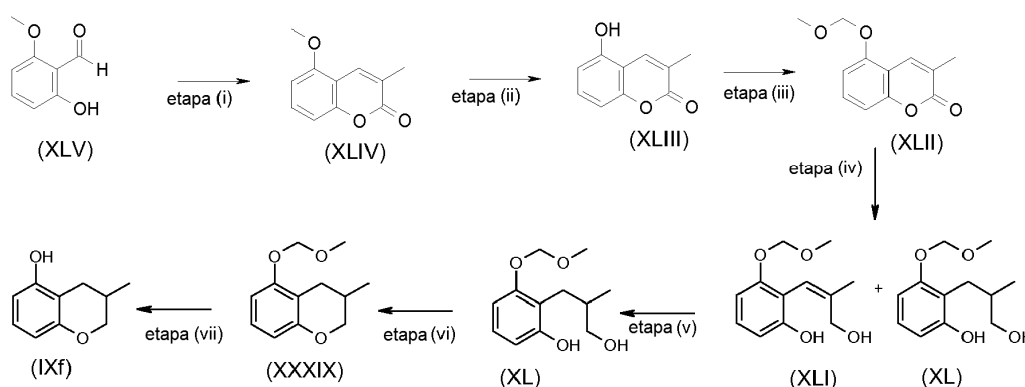
etapa (iii): el compuesto de fórmula (XXXVI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXVII) usando una reacción de ciclopropanación de Corey-Chaykovsky llevada a cabo a temperatura ambiente. Para preformar el metiluro de dimetiloxosulfonio, se puede usar yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base tal como NaH en un disolvente tal como DMSO, añadiéndose el compuesto de fórmula (XXXVII), (prediluido en DMSO) en un segundo tiempo.

etapa (ii): el compuesto de fórmula (XXXVII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXVIII) usando una reacción de Wittig. Con el fin de preformar el iluro, se puede usar una sal de fosfonio tal como bromuro de metiltrifenilfosfonio y una base fuerte tal como KHMDS en un disolvente tal como THF de 0°C a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (XXXVIII) prediluido en un disolvente tal como THF se puede añadir en un segundo tiempo de reacción a 0°C.

etapa (i): el compuesto de fórmula (XXXVIII) se puede preparar a partir del compuesto (XXIII) por litiación usando BuLi en un disolvente tal como hexano a temperatura ambiente, añadiéndose esta solución en un segundo tiempo a -78°C, al electrófilo, p. ej. cloro(oxo)acetato de etilo (prediluido p. ej. en THF).

Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar de una forma similar a la descrita en el esquema 12 (etapa i).

Esquema 17a



etapa (vii): el fenol de fórmula (IXf) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 17a se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XXXIX) por eliminación del grupo protector MOM en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, HCl acuoso, en un disolvente tal como metanol calentando, p. ej. a 60°C.

etapa (vi): el compuesto de fórmula (XXXIX) se puede preparar por ciclación de los compuestos de fórmula (XL) usando una base tal como trietilamina en un disolvente tal como THF, p. ej. a 0°C, añadiendo en un segundo tiempo cloruro de metanosulfonylo y en un tercer tiempo una base fuerte tal como 2-metil-2-propanolato potásico.

etapa (v): el compuesto de fórmula (XL) se puede preparar por hidrogenación de la mezcla de compuestos de fórmula (XLI) y (XL) en presencia de un catalizador tal como Pd/C, a temperatura ambiente.

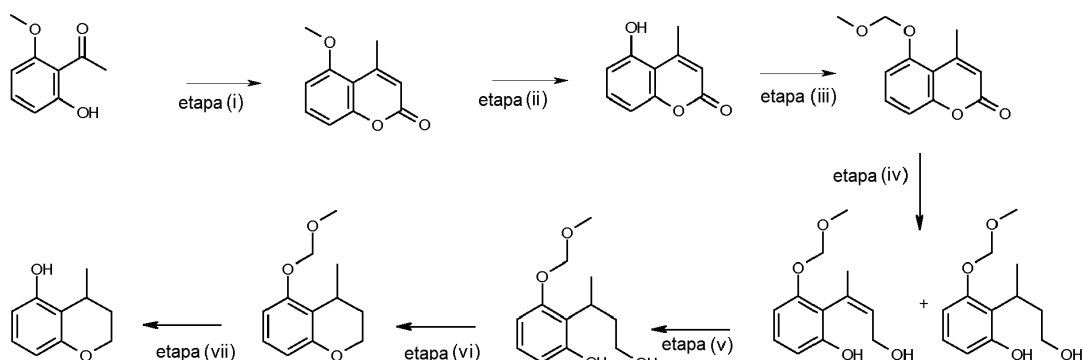
etapa (iv): La mezcla de compuestos de fórmula (XLI) y (XL) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLII) por reacción con un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF a 0°C.

etapa (iii): el compuesto de fórmula (XLII) se puede preparar a partir del fenol de fórmula (XLIII) usando una base tal como NaH y cloro(metiloxi)metano, en un disolvente tal como DMF, por ejemplo de 0°C a temperatura ambiente. Alternativamente, el disolvente usado puede ser DCM y con una base tal como DIPEA o TEA.

etapa (ii): el fenol de fórmula (XLIII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLIV) por desmetilación usando, por ejemplo, tribromuro de boro en un disolvente tal como diclorometano, de 0°C a temperatura ambiente.

etapa (i): el compuesto de fórmula (XLIV) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLV) por reacción con anhídrido propanoico, en presencia de una base tal como carbonato potásico, calentando, p. ej. a 70°C en un disolvente tal como DMF, seguido de la adición de agua y calentamiento, p. ej. a 120°C.

Esquema17b



etapa (vii): el fenol del tipo producido por la etapa (vii) mostrada antes, en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 17b, se puede preparar a partir de un compuesto del tipo producido por la etapa (vi) mostrada antes, por eliminación del grupo protector MOM en condiciones ácidas usando, por ejemplo, HCl acuoso en un disolvente tal como metanol, calentando p. ej. a 60°C.

5

etapa (vi): El compuesto del tipo producido por la etapa (VI) mostrada antes, se puede preparar por ciclación de compuestos del tipo producido por la etapa (v) mostrada antes, usando una base tal como trietilamina en un disolvente tal como THF, p. ej. a 0°C, añadiendo en un segundo tiempo cloruro de metanosulfonilo y en un tercer tiempo una base fuerte tal como 2-metil-2-propanolato de potasio.

10

Alternativamente, se pueden usar condiciones de Mitsunobu.

etapa (v): el compuesto del tipo producido en la etapa (v) mostrada antes, se puede preparar por hidrogenación de la mezcla de compuestos del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, en presencia de un catalizador tal como Pd/C a temperatura ambiente.

15

etapa (iv): La mezcla de compuestos del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, por reacción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF a 0°C.

etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar a partir del fenol del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, usando una base tal como NaH y cloro(metiloxi)metano en un disolvente tal como DMF o THF, por ejemplo de 0°C a temperatura ambiente.

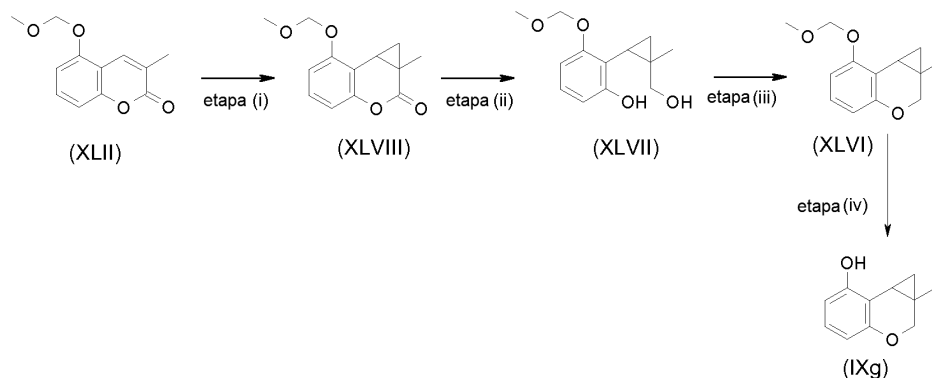
20

etapa (ii): el fenol del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, por desmetilación usando, por ejemplo, tribromuro de boro en un disolvente tal como diclorometano, de 0°C a temperatura de reflujo.

25

etapa (i): el compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del alcohol de partida, por reacción con anhídrido acético en presencia de una base tal como carbonato potásico, calentando, p. ej., a 70°C en un disolvente tal como DMF, seguido de la adición de agua, y calentando, p. ej., a 120°C.

Esquema18a



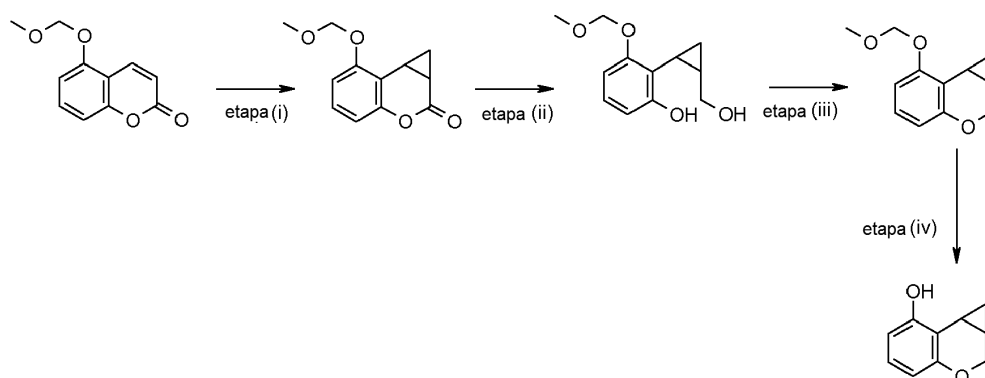
etapa (iv): el fenol de fórmula (IXg) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 18a, se puede preparar a partir del compuesto (XLVI) por eliminación del grupo protector MOM como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa vi).

etapa (iii): el compuesto de fórmula (XLVI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLVII) por una reacción de Mitsunobu usando trifenilfosfina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y añadiendo (*E*)-1,2-diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) a temperatura ambiente.

5 etapa (ii): el compuesto de fórmula (XLVII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLVIII) por reacción con un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF a 0°C.

etapa (i): el compuesto de fórmula (XLVIII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XLII) por una reacción de ciclopropanación Corey-Chaykovsky, llevada a cabo a temperatura ambiente como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa (iii)).

Esquema 18b



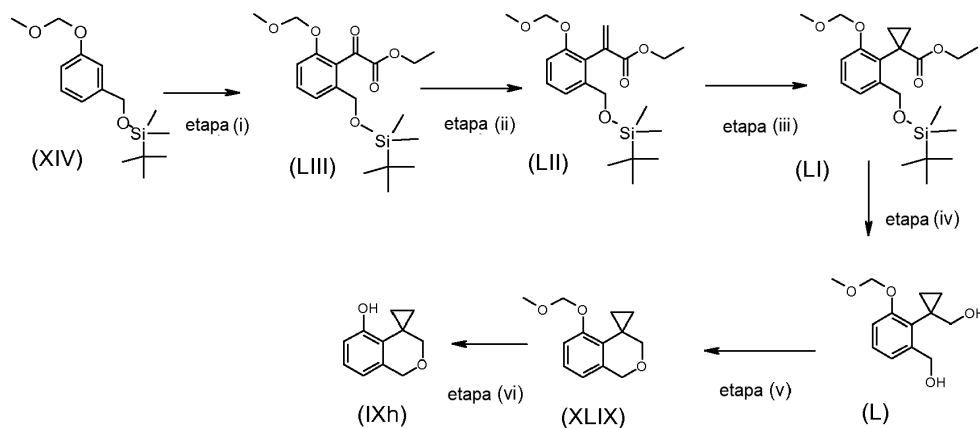
10 etapa (iv): el fenol del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, por eliminación del grupo protector MOM como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa vi).

15 etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, por una reacción de Mitsunobu usando trifenilfosfina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y añadiendo (*E*)-1,2-diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) a temperatura ambiente.

etapa (ii): el compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, por reacción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF a 0°C.

20 etapa (i): el compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto de partida por una reacción de ciclopropanación de Corey-Chaykovsky, llevada a cabo a temperatura ambiente, como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa (iii)).

Esquema 19a



25 etapa (vi): el fenol de fórmula (IXg) que corresponde al compuesto de fórmula (IX) en donde R₁ es H y A es el heterociclo representado en el esquema 19a, se puede preparar a partir del compuesto (XLVI) por eliminación del grupo protector MOM como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa vi).

etapa (v): el compuesto de fórmula (XLIX) se puede preparar por ciclación del compuesto de fórmula (L) usando una base tal como BuLi, en un disolvente tal como hexano p. ej. a 0°C, añadiendo en un segundo tiempo cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, p. ej. a 0°C, y después en un tercer tiempo un segundo equivalente de una base tal como nBuLi, p. ej. a 0°C.

5 etapa (iv): el compuesto de fórmula (L) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (LII) secuencialmente

- por adición de un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF, p. ej. a 0°C

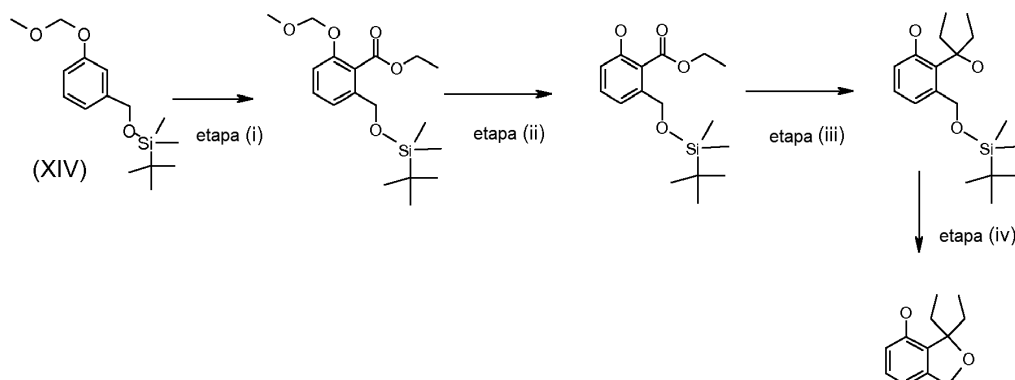
- después de tratamiento y evaporación del disolvente, adición de un agente de desililación tal como TBAF, en un disolvente tal como THF.

10 etapa (iii): el compuesto de fórmula (LI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (LII) por una reacción de ciclopropanación Corey-Chaykovsky, llevada a cabo a temperatura ambiente como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa (iii)).

15 etapa (ii): el compuesto de fórmula (LII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (LIII) por olefinación, por ejemplo de una solución de titanoceno de dimetilo, en un disolvente tal como tolueno (p. ej. 9% en p/p) calentando, p. ej., a 90°C en un disolvente tal como tolueno. La solución de titanoceno de dimetilo en tolueno, se puede preparar por reacción de dicloruro de titanoceno, por ejemplo, con una solución de metil-litio a -10°C.

etapa (i): el compuesto de fórmula (LIII) se puede preparar a partir del compuesto (XIV) por litiación usando BuLi en un disolvente tal como hexano a temperatura ambiente, añadiéndose esta solución en un segundo tiempo a -78°C, al electrófilo, p. ej. cloro(oxo)acetato de etilo (prediluido p. ej. en THF).

Esquema19b



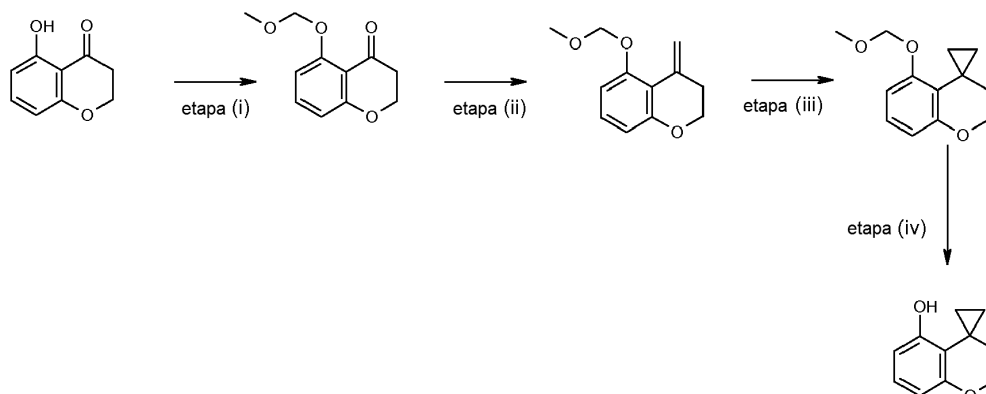
20 etapa (iv): el fenol del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, se puede obtener a partir de alcohol del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, después de tratamiento con un ácido adecuado tal como H₂SO₄ o ácido p-tolilsulfónico en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, acetonitrilo, metanol o etanol.

25 etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar a partir de los compuestos del tipo producidos por la etapa (ii) mostrada antes, por reacción con bromuro de etilmagnesio de 2 a 10 equivalentes, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente.

30 etapa (ii): el fenol del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, por eliminación del grupo protector MOM usando TFA en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente.

etapa (i): el compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto de partida por litiación usando BuLi en un disolvente tal como hexano a temperatura ambiente, añadiéndose esta solución en un segundo tiempo a -78°C al electrófilo, p. ej. cloroformiato de etilo (prediluido, p. ej., en THF).

Esquema 20



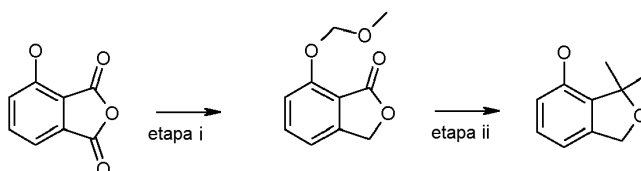
5 etapa (iv): el fenol del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, se puede preparar a partir de un compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, por eliminación del grupo protector MOM como se ha descrito previamente en el esquema 16 (etapa vi).

etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar por ciclopropanación (condiciones de Simmons-Smith) del compuesto insaturado del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, usando dietilzinc y diyodometano (opcionalmente se añade 2,4,6-triclorofenol) en un disolvente tal como diclorometano, a temperatura en el intervalo de -40°C a temperatura ambiente.

10 etapa (ii): el compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar usando una reacción de tipo Wittig como se describe en el esquema 16 (etapa ii).

etapa (i): el compuesto del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del fenol de partida usando una base tal como NaH y cloro(metiloxi)metano en un disolvente tal como DMF o THF, por ejemplo de 0°C a temperatura ambiente.

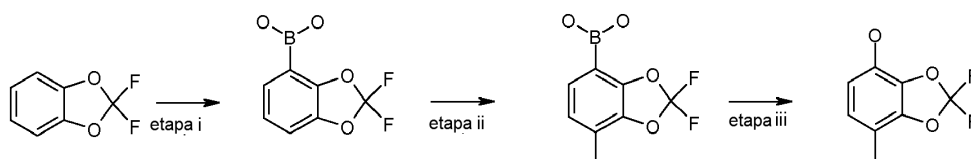
Esquema21



15 etapa (ii): el fenol del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir de la lactona del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, usando bromuro de metilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF éter dietílico, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente. El compuesto obtenido se puede tratar con un ácido adecuado tal como H2SO4 o TsOH en un disolvente tal como acetato de etilo o acetonitrilo o metanol o etanol.

20 etapa (i): la lactona del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar por reacción del anhídrido de partida disponible en el comercio, con un agente de reducción tal como K-selectrida, en un disolvente tal como THF a 0°C; seguido de protección con MOM usando una base tal como DIPEA y cloro(metiloxi)metano, en un disolvente tal como DCM, por ejemplo de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema22



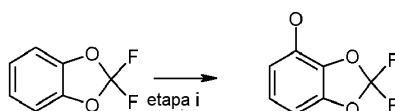
25 etapa (iii): el fenol del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar a partir de un ácido borónico del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, usando H2O2 y NaOH en un disolvente adecuado, tal como THF o una combinación de disolventes tales como agua/THF a temperatura ambiente.

etapa (ii): el ácido borónico del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir del ácido borónico del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, por litiación usando sec-BuLi en un disolvente tal como THF, a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente, seguido de la adición en un segundo tiempo de un agente de metilación, tal como yodometano, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente.

5

etapa (i): el ácido borónico del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol disponible en el comercio, por litiación usando sec-BuLi en un disolvente tal como THF, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente, seguido de adición en un segundo tiempo de borato de trimetilo.

Esquema23

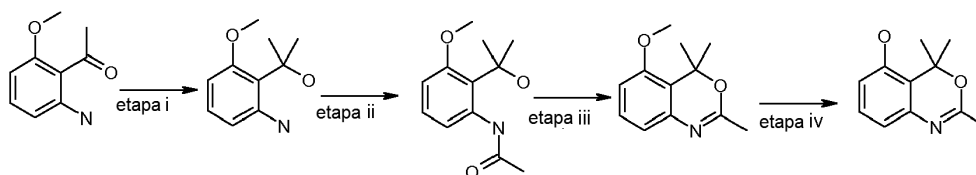


10

etapa (i): el fenol del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir del 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol disponible en el comercio, por litiación usando sec-BuLi en un disolvente tal como THF, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente, seguido de la adición en un segundo tiempo de borato de trimetilo, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente y seguido de la adición en un tercer tiempo de H₂O₂ y NaOH a temperatura ambiente.

15

Esquema24



etapa (iv): el fenol del tipo producido por la etapa (iv) mostrada antes, se puede preparar a partir de los compuestos del tipo producidos por la etapa (iii) mostrada antes, por tratamiento con un agente de desmetilación, tal como BBr₃, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano, a temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

20

etapa (iii): el compuesto del tipo producido por la etapa (iii) mostrada antes, se puede preparar a partir del compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido polifosfórico a temperatura adecuada, tal como 110°C.

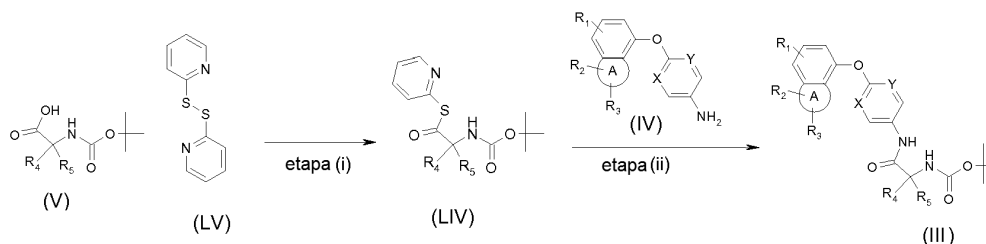
25

etapa (ii): el compuesto del tipo producido por la etapa (ii) mostrada antes, se puede preparar a partir del aminoalcohol del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, por tratamiento con un agente acilante, tal como cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo 0°C.

etapa (i): El alcohol del tipo producido por la etapa (i) mostrada antes, se puede preparar a partir de la cetona de partida disponible en el comercio, por tratamiento con bromuro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter dietílico, a temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente.

30

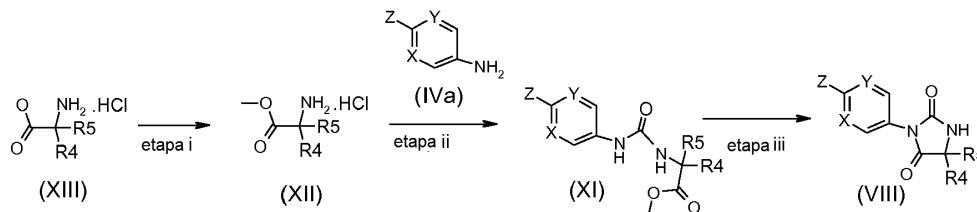
Esquema25



etapa (ii): Alternativamente a la ruta descrita en el esquema 2b (etapa ii), los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener por acoplamiento entre la anilina (IV) y el precursor (LIV) con calentamiento p. ej. a 150°C, en un disolvente tal como tolueno.

etapa (i): los compuestos de fórmula (LIV) se pueden preparar a partir del aminoácido N-prottegido (V) y 2,2'-ditiopiridina (LV) en presencia de trifetilfosfina, a temperatura ambiente en un disolvente tal como THF.

Esquema26



5 etapa (iii): los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de ureas de fórmula (XI) y una base tal como metóxido sódico, en un disolvente tal como metanol, a temperatura en el intervalo de 0°C a 60°C.

10 etapa (ii): los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de las anilinas de fórmula (IVa) disponibles en el comercio, en donde Z es Cl, y aminoésteres (sal de hidrocloreto) de fórmula (XII) en un disolvente, p. ej., diclorometano o acetato de etilo con un agente de carbonilación, p. ej., trifosgeno preferiblemente prediluido en el mismo disolvente, en presencia de una base, p. ej., trietilamina o diisopropilamina, a temperatura en el intervalo de 0°C a 60°C, opcionalmente añadiendo una cantidad catalítica o estequiométrica de DMAP.

etapa (i): los aminoésteres (sal de hidrocloreto) de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de aminoácidos disponibles en el comercio (sal de hidrocloreto) de fórmula (XIII) por reacción con metanol, en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de cloruro de tionilo, a temperatura en el intervalo de t.a. a temperatura de reflujo.

15 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia.

20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de los canales Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2. Como se usa en la presente memoria, un modulador de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv 3.1 y Kv3.2 es un compuesto que altera las propiedades de estos canales, sea de forma positiva o negativa. La propiedad alterada del canal puede ser la escala de respuesta observada o el comportamiento temporal del canal.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en el ejemplo biológico 1, para determinar sus propiedades moduladoras.

25 Las enfermedades o afecciones que se pueden mediar por modulación de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 se pueden seleccionar de la siguiente lista. Los números entre paréntesis después de las enfermedades citadas a continuación, se refieren al código de clasificación en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"), 4ª edición, publicado por la Asociación de psiquiatría americana (American Psychiatric Association) (DSM-IV) y/o la Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10).

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de depresión y del estado de ánimo, que incluyen episodio de depresión mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado (296.90); trastorno afectivo estacional.

45 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado (298.9).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de ansiedad que incluyen crisis de angustia; trastorno de angustia que incluye trastorno de angustia sin agorafobia (300.01) y trastorno de angustia con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de angustia (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés posttraumático (309.81), trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a afección médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastorno de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo de consumo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia del alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por el alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno de sueño inducido por el alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con cannabis, tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con cocaína, tales como la dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como la dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con opiáceos, tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación por opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación por fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado

(292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nítrico.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para potenciar la cognición que incluyen el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas, asociadas con el deterioro cognitivo, p. ej. la enfermedad de Alzheimer.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis trastornos del sueño que incluyen trastornos primarios del sueño tales como disomnias tales como insomnio primario (307.42), hipersomnias primarias (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionado con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano (307.45) y disomnias no especificadas (307.47); trastornos primarios del sueño tales como parasomnias tales como trastorno de pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y parasomnia no especificada (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tal como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnias relacionadas con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una afección médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnias, tipo parasomnia y tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la conducta alimentaria tales como la anorexia nerviosa (307.1) que incluye los subtipos de tipo restrictivo y de tipo compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de tipo purgativo y de tipo no purgativo; obesidad; trastorno de alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de alimentación no especificado (307.50).

25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del espectro del autismo que incluyen el trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (299.80, que incluye autismo atípico).

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que incluye los subtipos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio del déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9); trastorno hipercinético; trastornos de comportamiento perturbador tales como trastorno de comportamiento que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), de tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento perturbador no especificado; y trastornos de tics y trastorno de la Tourette (307.23).

40 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la personalidad que incluyen los subtipos de trastorno paranoide de la personalidad (301.0), trastorno esquizoide de la personalidad (301.20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301.22), trastorno antisocial de la personalidad (301.7), trastorno límite de la personalidad (301.83), trastorno histriónico de la personalidad (301.50), trastorno narcisista de la personalidad (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82), trastorno de la personalidad por dependencia (301.6), trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9).

45 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de disfunciones sexuales que incluyen trastornos del deseo sexual tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y trastorno por aversión al sexo (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como trastorno de excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el varón (302.72); trastornos orgásmicos tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastorno sexual por dolor tales como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada (302.70); parafilias tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada (302.9); trastornos de la identidad sexual tales como trastorno de la identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de la identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado (302.9).

55 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastorno del control de los impulsos: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastorno del control de los impulsos no especificado (312.3), atracón, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación compulsiva.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del oído que incluyen neuropatía auditiva, trastorno del procesamiento auditivo, hipoacusia que incluye hipoacusia súbita, hipoacusia inducida por ruido, hipoacusia inducida por sustancias, y hipoacusia en adultos mayores de 60 (presbiacusia), u acúfenos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Ménière, trastornos del equilibrio y trastornos del oído interno.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la hiperacusia y alteraciones de la percepción de intensidad sonora, que incluye el síndrome del cromosoma X frágil y autismo.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, (que incluye, pero no se limita a epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con crisis tanto generalizadas como locales), crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, crisis como complicación de una enfermedad o afección (tales como crisis asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, consumo de drogas o abstinencia, consumo de alcohol o abstinencia, falta de sueño, fiebre, infección, y similares), temblor esencial, síndrome de piernas inquietas, crisis parciales y generalizadas (que incluyen crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas, de ausencia), crisis generalizadas secundarias, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsias de ausencia (que incluyen de la infancia, juvenil, mioclónica, fotoinducida e inducida con patrón), encefalopatías epilépticas graves (que incluyen relacionadas con hipoxia y síndrome de Rasmussen), convulsiones febriles, epilepsia parcial continua, epilepsia mioclónica progresiva (que incluye la enfermedad Unverricht-Lundborg y la enfermedad de Lafora), crisis/epilepsia postraumáticas incluidos los relacionados con lesiones en la cabeza, epilepsias reflejas simples (que incluyen fotosensible, somatosensorial y propioceptiva, audiogénico y vestibular), trastornos metabólicos comúnmente asociadas con la epilepsia como la epilepsia dependiente de piridoxina, enfermedad de Menkes del rizado el pelo, enfermedad de Krabbe, epilepsia debida al abuso de alcohol y drogas (p. ej. la cocaína), malformaciones corticales asociadas con la epilepsia (p. ej. síndrome de doble corteza o heterotopía subcortical en banda), anomalías cromosómicas asociadas con crisis o epilepsia tales como monosomía parcial (15Q)/síndrome de Angelman) y similares.

- 30 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento o profilaxis de trastornos auditivos, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del sueño.

El término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente memoria incluye el control, mitigación, reducción o modulación de la enfermedad y sus síntomas.

- 35 El término "profilaxis" se usa en la presente memoria para indicar la prevención de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto o la prevención de la reaparición de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

- 40 También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, aquellas enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

- 45 También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

- 50 También se describe un método para tratar la depresión y trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, por ejemplo, para las indicaciones mencionadas en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un modulador de KV3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para usar en terapia, los compuestos de la invención normalmente se administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 55 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquier método conveniente, p. ej., por administración oral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular como líquidos o sólidos, p. ej., como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas.

5 Una formulación líquida en general consistirá en una suspensión o solución del principio activo en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, p. ej., un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o agente colorante.

10 Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier o cualesquiera vehículos farmacéuticos adecuados para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato magnésico, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

15 Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación rutinarios, p. ej., se pueden preparar gránulos que contienen el principio activo usando vehículos convencionales y después llenar la cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, p. ej. gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después llenar con la dispersión o suspensión una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del principio activo en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, p. ej., polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado, justo antes de la administración.

20 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina del principio activo en un disolvente acuoso o no acuoso, farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades individuales o múltiples dosis, en forma estéril en un envase herméticamente cerrado que puede tener forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase herméticamente
25 cerrado puede ser un dispositivo de dispensación desechable tal como un inhalador nasal de una sola dosis, o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora. Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, p. ej., aire, o un propulsor orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano o hidrofluorcarbano. Las formas farmacéuticas de aerosol también pueden tener forma de atomizadores de bomba.

30 Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas donde el principio activo está formulado con un vehículo tal como azúcar o goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

35 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

40 La composición puede contener de 0,1% a 100% en peso, por ejemplo de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0% a 99% en peso, por ejemplo de 40% a 90% en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo de 100 mg a 400 mg, del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados antes, variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del que lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias pueden ser de 0,05 a 1000
45 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg, y dichas dosis se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicho tratamiento se puede prolongar durante una serie de semanas o meses.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

50 También se describe un compuesto de fórmula (I), para usar en combinación con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea por cualquier ruta conveniente.

Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para usar en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se

ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los componentes individuales de las combinaciones también se pueden administrar por separado, por la misma o diferentes rutas.

5 Cuando un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

10 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. En general se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

15 También se describen moduladores de Kv3, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia.

20 En particular, los moduladores de Kv3 o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, que incluyen episodio de depresión mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado (296.90), trastorno afectivo estacional.

25 También se describe un modulador de Kv3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluyen, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede.

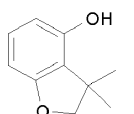
30 También se describe el uso de un modulador de Kv3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluye, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede.

35 Para usar en terapia, los moduladores de Kv3 normalmente se administran como una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición que comprende un modulador de Kv3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas composiciones y métodos de administración de las mismas, cuyas composiciones comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se describen en lo sucesivo. Dichas composiciones y métodos de administración también se pueden usar para otros moduladores de Kv3 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluyen, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede

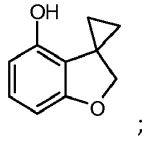
40 Además, la descripción se refiere a un método para la fabricación de compuestos de fórmula I, a un compuesto intermedio de uso en la fabricación de compuestos de fórmula I, y a la fabricación de dichos compuestos intermedios.

Los compuestos intermedios particulares de interés incluyen:

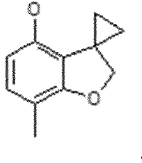
3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 50)



50 espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ol (compuesto intermedio 85)

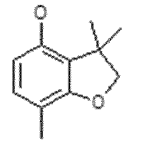


7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 156)

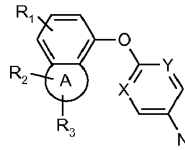


y

5 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 184)

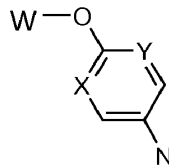


Otros compuestos intermedios de interés son las anilidas de fórmula (IV):



(IV)

Tienen interés especial las anilidas:



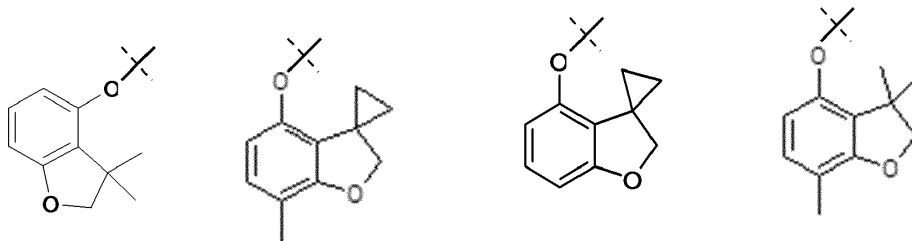
10

en donde:

X es C o N;

Y es C o N; y

el grupo W se selecciona de:



15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente invención se ilustra, solo a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras en las que:

Figura 1a

Corrientes de hKv3.2 usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

5 Figura 1b

Corrientes de hKv3.2 usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

10 Figura 2

Registros hechos a partir de interneuronas de "disparo rápido" identificadas en la corteza somatosensorial del ratón.

Figura 3

La frecuencia de los potenciales de acción registrados de las interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón, provocado por pasos de corrientes despolarizantes.

15 Figura 4

Semi anchura de los potenciales de acción provocados a partir de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón

Figura 5

20 Corrientes de potasio activadas por alto voltaje registradas de neuronas MNTB identificadas visualmente en el ratón, in vitro

Figura 6a

Expresión del ARNm de Kv3.1b en el núcleo supraquiasmático de ratones sacrificados en diferentes tiempos circadianos a lo largo de un ciclo de luz-oscuridad de 24 horas.

Figura 6b

25 Expresión del ARNm de Kv3.2 en el núcleo supraquiasmático.

Parte experimental

La invención se ilustra por los compuestos descritos a continuación. Los siguientes ejemplos describen la síntesis en el laboratorio de compuestos específicos de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera, con respecto a los compuestos o procedimientos. Se entiende que, se usan diferentes reactivos, disolventes, temperaturas y periodo de tiempo, hay muchas posibles alternativas equivalentes que se pueden usar para producir resultados similares. Se pretende que la invención incluya dichos equivalentes.

30 Equipamiento analítico

Los materiales de partida, reactivos y disolventes se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional salvo que se exponga otra cosa. Salvo que se exponga otra cosa, todos los compuestos con centros quirales son racémicos. Cuando se describe que las reacciones se han llevado a cabo de una forma similar a reacciones descritas de forma más completa anteriormente, las condiciones de reacción generales usadas eran esencialmente las mismas. Las condiciones de tratamiento usadas eran de los tipos convencionales en la técnica, pero se pueden haber adaptado de una reacción a otra. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia. Los compuestos sintetizados, pueden tener diferentes purzas en el intervalo de por ejemplo 85% a 98%. Los cálculos del número de moles y rendimiento en algunos casos se ajustan para esto.

Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400, 500 o 600 MHz, o en instrumentos Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea del disolvente residual como la referencia interna. Los patrones de desdoblamiento se designan como s (singlete), s an. (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y m (multiplete). Los espectros de RMN se registraron a temperaturas en el intervalo de 25 a 30°C.

Análisis de HPLC indicados por HPLC (*walk-up*): $t_r = x$ min, se llevaron a cabo en un instrumento Agilent serie 1100 usando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm, tamaño de partículas 3 μ m) [Fase móvil, disolvente A: (agua + TFA al 0,05%), disolvente B: (acetonitrilo + TFA al 0,05%), Gradiente: 100% de (A) a 95% de (B) en 8 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1 ml/min. Longitud de onda de detección UV = 220 nm]. El uso de esta metodología

50

se indica por "HPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos. Los espectros de masas (MS) de infusión directa se realizaron en un espectrómetro de masas LC/MSD Agilent Serie 1100, que trabajaba en el modo de ionización ES (+) y ES (-) [ES (+): Intervalo de masas: 100-1000 uma. Disolvente de infusión: agua + HCO₂H al 0,1% / CH₃CN 50/50. ES (-): Intervalo de masas: 100-1000 uma. Disolvente de infusión: agua + NH₄OH al 0,05% / CH₃CN 50/50]. El uso de esta metodología se indica por "MS_1 (ESI)" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Alternativamente, los espectros de masas (MS) se realizaron en un espectrómetro de masas, que trabajaba en modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series [Los análisis por LC/MS-ESI(+) se realizaron en un Supelcosil ABZ+Plus (33x4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: de 10% de [CH₃CN+TFA al 0,05%] a 90% de [CH₃CN+TFA al 0,05%] y 10% [agua] en 2,2 min, en estas condiciones durante 2,8 min. T= 45 °C, flujo = 0,9 ml/min)]. El uso de esta metodología se indica por "MS_2 (ESI)" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

El análisis por HPLC-espectro de masas (HPLC-MS) se hizo en un espectrómetro de masas LC/MSD Agilent Serie 1100 acoplado con un instrumento de HPLC Agilent Serie 1100, trabajando en modo de ionización por electropulverización positiva o negativa y tanto en condiciones ácidas como básicas. *Gradiente ácido*: Los análisis de LC/MS-ES (+ o -) se llevaron a cabo en una columna Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm). Fase móvil: **A**: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / **B**: CH₃CN. Gradiente (método convencional): t=0 min 0% (B), de 0% (B) a 95% (B) en 5 min permaneciendo durante 1,5 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0,1 min, tiempo de parada 8,5 min. T de la columna = t.a. Caudal = 1 ml/min. El uso de esta metodología se indica por "LC-MS_A" en la caracterización analítica de los compuestos descritos. *Gradiente básico*: Los análisis de LC/MS-ES (+ o -) se llevaron a cabo en una columna XTerra MS C18 (30 x 4,6 mm, 2,5 µm). Fase móvil: **A**: (NH₄HCO₃ ac. + amoníaco 5 mM (pH 10)) / **B**: CH₃CN. Gradiente: t = 0 min 0% (B), de 0% (B) a 50% (B) en 0,4 min, de 50% (B) a 95% (B) en 3,6 min permaneciendo durante 1 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0,1 min, tiempo de detención 5,8 min. T de la columna = t.a. Caudal = 1,5 ml/min]. Intervalo de masas ES (+ o -): 100-1000 uma. Intervalo de detección UV: 220-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "LC-MS_B" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Control de calidad: LC/MS-ES+ condiciones ácidas, se realizó en una columna Zorbax SB C18 (1,8 µm 3 x 50 mm). Fase móvil: **A**: (H₂O + TFA al 0.05% en vol.) / **B**: (CH₃CN + TFA al 0.05% en vol). Gradiente: t = 0 min 0% (B), de 0 a 95% (B) en 2,5 min, 95% (B) durante 0,2 min, de 95 a 100% (B) en 0,2 min, 100% (B) durante 0,4 min, de 100% a 0% (B) en 0,1 min. Tiempo de detención 4 min. T de la columna = 60°C. Caudal: 1,5 ml/min. Intervalo de masas ES+: (100-1000 uma, F=60). Longitudes de onda de detección UV: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8. El uso de esta metodología se indica por "LC/MS: QC_3_MIN" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente ácido:

Corriente iónica total (TIC) y los barridos cromatográficos de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, se tomaron en un sistema de UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector PDA 2996 y acoplado con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que trabaja en el modo de ionización por electropulverización positivo o negativo [LC/MS - ES (+ o -): los análisis se llevaron a cabo usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 µm). *Método general*: Fase móvil: **A**: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / **B**: (CH₃CN + HCO₂H al 0,06%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 0,05 min 6% (B), t = 0,57 min 70% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,389 min, t = 1,45 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos. *1^{er} Método centrado*: Fase móvil: **A**: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / **B**: (CH₃CN + HCO₂H al 0,1%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,06 min 99% (B), t = 1,45 min 99% (B), t = 1,46 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_s" en la caracterización analítica de los compuestos descritos. *2^o Método centrado*: Fase móvil: **A**: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / **B**: (CH₃CN + HCO₂H al 0,1%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,5 min 100% (B), t = 1,9 min 100% (B), t = 2 min 3% (B), tiempo de detención 2 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_ipqc" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente básico

La corriente iónica total (TIC) y las señales cromatográficas de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, se tomaron en un sistema de UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector PDA y acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD que trabaja en el modo de ionización por electropulverización alternado positivo y negativo [LC/MS - ES +/-: los análisis se llevaron a cabo usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 µm). Fase móvil: **A**: (solución acuosa de NH₄HCO₃ 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco)) / **B**: CH₃CN. Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,39 min, t = 1,46 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-1000 uma. Intervalo de detección UV:

ES 2 560 304 T3

220-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_B" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Para reacciones que implican irradiación con microondas, se usó un Personal Chemistry Emrys™ o un Biotage Initiator

- 5 En una serie de preparaciones, la purificación se llevó a cabo usando sistemas de cromatografía ultrarrápida manual de Biotage (Flash+), cromatografía ultrarrápida automática de Biotage (Horizon, SP1 y SP4), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO), Flash Master Personal o Vac Master.

10 Las cromatografías ultrarrápidas se llevaron a cabo en gel de sílice de nº de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o en gel de sílice de nº de malla 300-400 (suministrado por Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), cartuchos preempaquetados Varian Mega Be-Si, cartuchos de sílice preempaquetados Biotage (p. ej. cartucho SNAP Biotage), cartuchos ultrarrápidos preempaquetados KP-NH, cartuchos preempaquetados ISOLUTE NH₂ o cartuchos ISCO RediSep Silica.

15 Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico, suministradas por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es DCM y MeOH o solo MeOH seguido de solución de amoníaco en MeOH. Las fracciones recogidas son las eluidas con la solución de amoníaco en MeOH, salvo que se exponga otra cosa.

Los cartuchos de SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice suministrado por Varian.

20 En una serie de preparaciones, la purificación se llevó a cabo en un sistema de autopurificación de masa dirigida (MDAP) Fractionlynx™ equipado con un detector Waters 2996 PDA y acoplado con el espectrómetro de masas ZQ™ (Waters) que trabaja en el modo de ionización por electropulverización positiva y negativa ES+, ES- (intervalo de masas 100-1000 o 100-900)

Se ha usado un conjunto de gradientes semipreparativos:

Método A: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	XTerra Prep MS C18 OBD (150 mm x 30 mm, tamaño de partículas 10 µm) a temperatura ambiente
Fase móvil:	A: (agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco)), B: Acetonitrilo
Caudal:	40 ml/min
Gradiente:	10% (B) durante 0,5 min, de 10% (B) a 95% (B) en 12,5 min, de 95% (B) a 100%(B) en 3 min

25 Método B: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	XTerra Prep MS C18 OBD (150 mm x 30 mm, tamaño de partículas 10 µm) a temperatura ambiente
Fase móvil:	A: agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), B: Acetonitrilo
Caudal:	40 ml/min
Gradiente:	de 20% a 25% (B) en 1 min, de 25% (B) a 65% (B) en 12 min, de 65% (B) a 100% (B) en 0,5 min

Método C: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente
Fase móvil:	A: agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), B: Acetonitrilo
Caudal:	17 ml/min
Gradiente:	de 20% (B) a 25% (B) en 1 min, de 25% (B) a 55% (B) en 9 min, de 55% (B) a 100% (B) en 2 min, vuelta a 20% (B) en 0,1 min

ES 2 560 304 T3

Método D: Condiciones cromatográficas ácidas

Columna:	Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente
Fase móvil:	A: agua + ácido fórmico al 0,1% en agua); B: Acetonitrilo
Caudal:	17 ml/min
Gradiente:	de 20% (B) a 25% de B en 1 min, de 25% (B) a 55% (B) en 9 min, de 55% (B) a 100% (B) en 2 min, vuelta a 20% (B) en 0,1 min

Método E: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente
Fase móvil:	A: (agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco)), B: Acetonitrilo
Caudal:	17 ml/min
Gradiente:	de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 70% (B) en 7 min, de 70% (B) a 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 2 min, vuelta a 10% (B) en 0,1 min

5 Método F: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	Phenomenex Gemini AXIA C18 (50 x 21,2 mm, tamaño de partículas 5 µm)
Fase móvil:	A: agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo
Caudal:	17 ml/min
Gradiente:	de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 65% (B) en 8 min, de 65% (B) a 100% (B) en 1 min, vuelta a 10% (B) en 1 min.

Método G: Condiciones cromatográficas básicas

Columna:	Phenomenex Gemini AXIA C18 (50 x 21,2 mm, tamaño de partículas 5 µm)
Fase móvil:	A: agua + solución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo
Caudal:	17 ml/min
Gradiente:	de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 70% (B) en 7 min, de 70% (B) a 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 2 min, vuelta a 10% (B) en 0,1 min

Abreviaturas:

10	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	cHex	ciclohexano
	CV	volumen de columna
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
15	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida

ES 2 560 304 T3

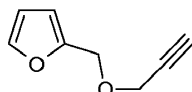
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	EDC.HCl	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	éter dietílico
5	EtOAc	acetato de etilo
	h	horas
	H ₂	hidrógeno gaseoso
	HATU	hexafluorofosfato de (O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio
10	HCO ₂ H	ácido fórmico
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HNO ₃	ácido nítrico
	HOBt.H ₂ O	1-hidroxibenciltriazol hidrato
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
15	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KHDMS	hexametildisilazida potásica
	KOH	hidróxido potásico
	MeCN /CH ₃ CN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	MeOD	metanol deuterado
	MDAP	autopurificación dirigida por masa
	MOM	metoximetilo
	N ₂	nitrógeno gaseoso
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
25	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato sódico
	NaNO ₂	nitrito sódico
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
	NH ₄ OH	hidróxido amónico
30	NH ₄ HCO ₃ H	bicarbonato amónico
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón
	PE	éter de petróleo
	t.a.	temperatura ambiente
35	SCRC	Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd
	T3P	anhídrido propilfosfónico
	tBuOK	terc-butóxido potásico

TBTU	tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-n,n,n',n'-tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

5 TsOH*H₂O ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato, ácido p-toluenosulfónico hidrato

Compuesto intermedio 1

2-[(2-propin-1-iloxi)metil]furano

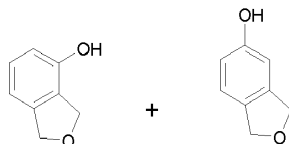


10 A una suspensión de hidruro sódico (1,570 g, 39,2 mmol) en DMF (46 ml) agitada en atmósfera de argón a 0°C se añadió gota a gota una solución de 2-furanoilmetanol (3,5 g, 35,7 mmol) en DMF (4 ml) en 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 3-bromo-1-propino (4,24 g, 35,7 mmol) al 80% en tolueno en 10 minutos a 0°C, y después la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y después la mezcla se extrajo con éter etílico 3 veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (instrumento Biotage SP1), eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 95/5 a 85/15. La evaporación dio el compuesto del título (1,63 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 (1H, d), 6,41 - 6,49 (2H, m), 4,46 (2H, s), 4,12 (2H, d), 3,48 (1H, t); UPLC-MS: 0,66 min

Compuesto intermedio 2 - 3

20 1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol y 1,3-dihidro-2-benzofurano-5-ol



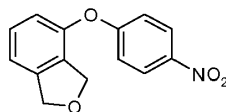
25 A una solución de [2-[(2-propin-1-iloxi)metil]furano] (Compuesto intermedio 1, 1,63 g) en acetonitrilo (60 ml) agitada en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió tricloruro de oro solo (0,182 g, 0,599 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió tricloruro de oro (120 mg) y después de 2 horas se llevó a cabo otra adición de tricloruro de oro (226 mg). Después de 1 hora, la mezcla se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1), eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 90/10. La evaporación de las dos fracciones dio respectivamente los compuestos del título: 1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol (100 mg) y 1,3-dihidro-2-benzofurano-5-ol (356 mg)

30 Compuesto intermedio 2: 1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,59 (1H, s), 7,15-7,00 (1H, m), 6,78 - 6,60 (2H, m), 5,03 - 4,84 (4H, m); UPLC-MS: 0,41 min, 135 [M-H]-

Compuesto intermedio 3: 1,3-dihidro-2-benzofurano-5-ol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,36 (1H, s), 7,11-7,02 (1H, m), 6,70 - 6,61 (2H, m), 4,89 (4H, m); UPLC-MS: 0,42 min, 135 [M-H]-

Compuesto intermedio 4

4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,3-dihidro-2-benzofurano



35 Una suspensión de carbonato potásico (670 mg, 4,85 mmol), 1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 2, 110 mg) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (114 mg, 0,808 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 100°C durante 3 x 30 minutos. La mezcla se concentró. Se añadieron 2 ml de agua y después diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

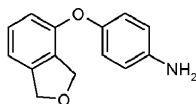
40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,30 - 8,20 (2H, m), 7,46 - 7,36 (1H, m), 7,32 - 7,22 (m, 1 H), 7,18-7,10 (2H, m), 7,09 - 7,04 (1H, m), 5,14 - 4,79 (4H, m); UPLC-MS: 0,98 min

Compuesto intermedio 5

4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)anilina

5

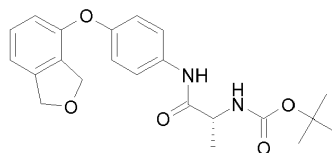


Una solución de 4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,3-dihidro-2-benzofurano (compuesto intermedio 4, 208 mg), hidrazina hidrato (0,051 ml, 1,618 mmol) y Pd/C (172 mg, 0,162 mmol) en etanol (6 ml) se agitó en atmósfera de argón a 90°C. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró sobre Celite. La Celite se lavó con metanol. La fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (136 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,20 (1H, s), 6,96 (1H, d), 6,79 - 6,73 (2H, m), 6,62 - 6,55 (3H, m), 5,00 (4H, s), 4,88 (2H, s); UPLC-MS: 0,72 min, 228 [M+1]⁺

Compuesto intermedio 6

((1R)-2-[[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]amino]-1-metil-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



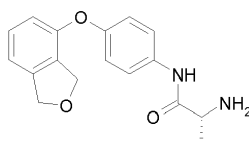
15 Una suspensión de *N*-[[1,1-dimetiletiloxi]carbonil]-D-alanina (97 mg, 0,515 mmol), DIPEA (0,138 ml, 0,792 mmol) y TBTU (191 mg, 0,594 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió 4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)anilina (compuesto intermedio 5, 90 mg) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera y la mezcla se separó en un tubo separador. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (Biotage SP1), usando como eluyentes un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 85:15 para dar el compuesto del título (109 mg).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,97 (1H, m), 7,67 - 7,57 (2H, m), 7,32 - 7,23 (1H, m), 7,11 - 7,04 (2H, m), 7,04 - 6,96 (2H, m), 6,79 - 6,71 (1H, m), 5,08 - 4,99 (2H, m), 4,93 - 4,83 (2H, m), 4,15 - 4,05 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,29 - 1,22 (3H, m); UPLC-MS: 0,85 min, 399 [M+H]⁺

25 Compuesto intermedio 7

*N*¹-[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]-D-alaninamida



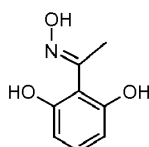
30

Una solución de ((1R)-2-[[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]amino]-1-metil-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 6, 108 mg) y TFA (1 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por SCX para dar el compuesto del título (81 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm : 7,66 (2H, d), 7,31 - 7,24 (1H, m), 7,09 - 7,04 (1H, m), 6,99 (2H, d), 6,71 - 6,77 (1H, m), 5,03 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,40 - 3,47 (1H, m), 1,21 (3H, d); UPLC-MS: 0,67 min, 299 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 8

35 Oxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona

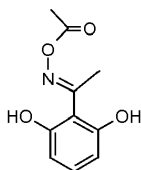


Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (756 mg, 10,9 mmol) y acetato sódico trihidrato (1,71 g, 12,6 mmol) disuelto en 23 ml de una mezcla de EtOH/H₂O (7/3) se añadió a una solución de 2',6'-dihidroxiacetofenona (1,5 g, 9,9 mmol) en 12 ml de una mezcla 7/3 EtOH/H₂O. Después de calentar a temperatura de reflujo y agitar en atmósfera de N₂ durante 2 horas, se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (340 mg, 4,9 mmol) y acetato sódico trihidrato (570 mg, 4,19 mmol) adicionales disuelto en 7 ml de agua y se continuó el reflujo durante 30 min adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron los compuestos volátiles. Después se añadió agua y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó. Esto dio 1,3 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,99 (1H, s ancho), 9,63 (2H, s ancho), 7,01 - 6,81 (1H, m), 6,44 - 6,19 (2H, m), 2,11 (3H, s).

10 Compuesto intermedio 9

O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxiifenil)etanona

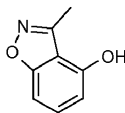


15 A la oxima de la 1-(2,6-dihidroxiifenil)etanona (compuesto intermedio 8, 588 mg), se añadió anhídrido acético (1,97 ml, 20,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de separar los compuestos volátiles, se añadió agua y el sólido obtenido se filtró y se secó con vacío dando 437 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,62 (2H, s ancho), 7,07 - 6,96 (1H, m), 6,37 (2H, d), 2,19 (6H, s).

Compuesto intermedio 10

3-metil-1,2-bencisoxazol-4-ol

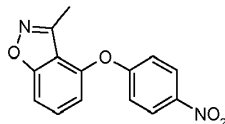


20 A la O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxiifenil)etanona (compuesto intermedio 9, 437 mg) se añadió piridina (4,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de añadir HCl (4,0 ml de una solución acuosa 5 M), la mezcla se extrajo 3 veces con Et₂O y las capas orgánicas recogidas se lavaron con HCl (1 M, solución acuosa). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La evaporación dio el compuesto del título (137 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,67 (1H, s ancho), 7,48 - 7,33 (1H, m), 7,08 - 6,99 (1H, m), 6,69-6,62 (1H, m), 2,58 (3H, s).

Compuesto intermedio 11

3-metil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,2-bencisoxazol

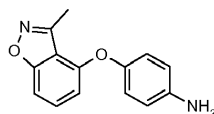


30 El 3-metil-1,2-bencisoxazol-4-ol (compuesto intermedio 10, 137 mg) se agitó con 1-fluoro-4-nitrobenzenceno (130 mg, 0,92 mmol) en DMF (3,0 ml) con carbonato potásico (381 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 1 hora con irradiación de microondas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc (100%/0% a 0%/100%) para dar el compuesto del título (100 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,41 - 8,25 (2H, m), 7,78 - 7,57 (2H, m), 7,35 - 7,24 (2H, m), 7,09-6,98 (1H, m), 2,45 (3H, s); UPLC-MS: 0,83 min, 271 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 12

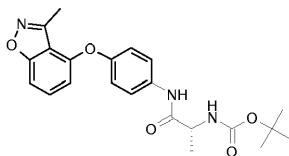
4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]anilina



5 El 3-metil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,2-bencisoxazol (compuesto intermedio 11, 100 mg) se disolvió en atmósfera de nitrógeno en 5,0 ml de EtOH. Se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (417 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 90°C durante 5 horas. Después de separar los compuestos volátiles, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, se filtraron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron. El compuesto bruto obtenido se purificó por una columna NH y se eluyó con DCM/MeOH (100/0, después un gradiente de 100/0 a 90/10, y después 90/10) para dar 30 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: 0,63 min, 241 [M+H]⁺

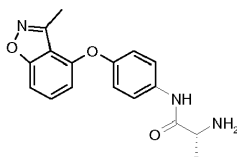
Compuesto intermedio 13

[(1*R*)-1-metil-2-({4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 Se disolvió 4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]amina (compuesto intermedio 12, 982 mg) en 12,0 ml de DMF. Se añadieron DIPEA (1,07 ml, 6,1 mmol) y HATU (1865 mg, 4,9 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (928 mg, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc de 100/0% a 0/100%. Esto dio el compuesto del título (587 mg).

20 UPLC-MS_B: 0,89 min, 412 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 14

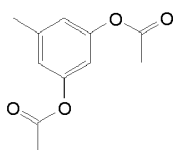
N¹-{4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}-D-alaninamida

25 El [(1*R*)-1-metil-2-({4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 13, 587 mg) se disolvió en 10,0 ml de DCM y después se añadió TFA (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó con un cartucho de SCX y se eluyó con DCM/MeOH/NH₃ (solución 2,0 M en MeOH). La evaporación dio 337 mg del compuesto del título.

UPLC-MS_B: 0,71 min, 312 [M+H]⁺.

30 Compuesto intermedio 15

Diacetato de 5-metilbenceno-1,3-diilo



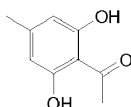
35 El 5-metil-1,3-bencenodiol (2,0 g, 16,11 mmol) se disolvió en 20,0 ml de diclorometano y se añadió TEA (11,23 ml, 81,0 mmol). Después, a 0°C, se añadió anhídrido acético (4,56 ml, 48,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. Después de añadir agua (20,0 ml) la mezcla de reacción se agitó durante 3

horas. Después las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas juntas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (3,33 g).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,83 (2H, s ancho), 6,75 (1H, s ancho), 2,39 (3H, s), 2,31 (6H, s); UPLC-MS: 0,67 min, 209 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 16

1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona

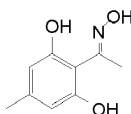


10 Una solución de diacetato de 5-metilbenceno-1,3-diilo (compuesto intermedio 15, 3,33 g) en clorobenceno (5,0 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de AlCl₃ (6,40 g, 48,0 mmol) en clorobenceno (15,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió mediante pipeta a una mezcla de hielo y solución acuosa de HCl 2 M (16 ml). Se añadió acetato de etilo, se separaron las dos fases. La orgánica se lavó dos veces con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 70/30 seguido de isocrático 70/30, otro gradiente de 70/30 a 50/50 y otro isocrático 50/50. Esto dio el compuesto del título (940 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,89 (2H, s), 6,22 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,19 (3H, s); UPLC-MS: 0,62 min, 167 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 17

20 Oxima de la 1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona

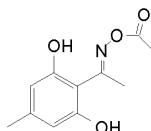


25 Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (470 mg, 6,76 mmol) y acetato sódico trihidrato (590 mg, 4,34 mmol) disuelto en 20 ml de una mezcla de EtOH/H₂O (7/3) se añadió a una solución de 1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona (compuesto intermedio 16, 940 mg) en 15 ml de una mezcla de EtOH/H₂O (7/3). Después de calentar a temperatura de reflujo y agitar en atmósfera de N₂ durante 2 horas, se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (159 mg, 2,29 mmol) y acetato sódico trihidrato (199 mg) adicionales, disuelto en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron los compuestos volátiles. Se añadió agua y el sólido proporcionado se filtró, se lavó con agua y se secó dando 829 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,96 (1H, s), 9,80 (2H, s), 6,16 (2H, s), 2,13 (6H, s ancho).

Compuesto intermedio 18

O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona

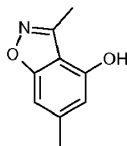


35 A la oxima de la 1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona (compuesto intermedio 17, 829 mg), se añadió anhídrido acético (2,6 ml, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se lavó con agua, se filtró y se secó. Esto dio 1,0 g del compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,58 (2H, s), 6,20 (2H, s), 2,21 - 2,18 (6H, m), 2,16 (3 H, s); UPLC-MS ácido: 0,58 min, 224 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 19

3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-ol

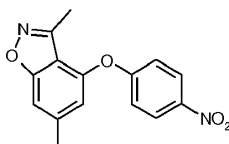


- 5 A la *O*-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxi-4-metilfenil)etanona (compuesto intermedio 18, 1,0 g) se añadió piridina (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 horas. Después de añadir HCl (10,0 ml de una solución acuosa 5 M), la mezcla se extrajo 3 veces con Et₂O y las fases orgánicas juntas se lavaron con HCl (1 M, solución acuosa). La fase orgánica separada después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 345 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,55 (1 H, s), 6,85 (1 H, s ancho), 6,47 (1 H, s ancho), 2,53 (3 H, s), 2,35 (3 H, s).

10 Compuesto intermedio 20

3,6-dimetil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,2-bencisoxazol

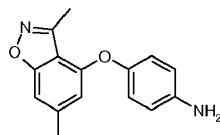


- 15 El 3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-ol (compuesto intermedio 19, 345 mg) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y después se añadieron 1-fluoro-4-nitrobenzono (298 mg, 2,11 mmol) y carbonato potásico (877 mg, 6,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de *n*-Hex/EtOAc de 100/0 a 50/50 para dar el compuesto del título (208 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,36 - 8,26 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,33 - 7,26 (2H, m), 6,91 (1H, s), 2,47 (3H, s), 2,39 (3H, s); UPLC-MS: 0,84 min, 285 [M+H]⁺.

20 Compuesto intermedio 21

{4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amina

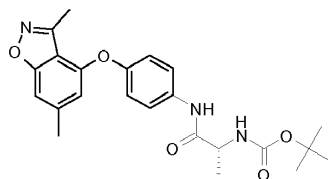


- 25 El 3,6-dimetil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-1,2-bencisoxazol (compuesto intermedio 20, 208 mg) se disolvió en etanol (10,0 ml) y se añadió cloruro de estaño dihidrato (991 mg, 4,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de separar los compuestos volátiles, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar 260 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: 0,60 min, 255 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 22

- 30 [(1*R*)-2-({4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



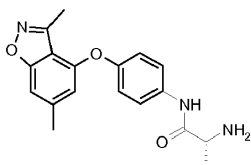
Se disolvió {4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amina (compuesto intermedio 21, 260 mg) en 8,0 ml de DMF. Se añadieron DIPEA (0,188 ml, 1,074 mmol) y HATU (327 mg, 0,86 mmol). Después de agitar durante 15 min,

se añadió *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-alanina (163 mg, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de *c*Hex/EtOAc de 100/0 a 0/100 para dar el compuesto del título (74 mg).

UPLC-MS_B: 0,93 min, 426 [M+H]⁺.

5 Compuesto intermedio 23

*N*¹-{4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}-D-alaninamida

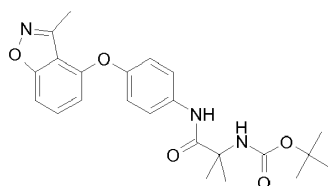


10 El [(1*R*)-2-({4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 22, 74 mg) se disolvió en 3,0 ml de diclorometano. Se añadió TFA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó con un cartucho de SCX y se eluyó con DCM/MeOH/NH₃ (solución 2,0 M en MeOH). La evaporación de los compuestos volátiles dio 54 mg del compuesto del título.

UPLC-MS_B: 0,76 min, 326 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 24

15 [1,1-dimetil-2-({4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

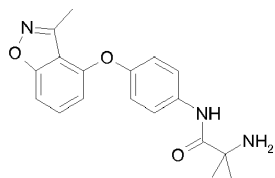


20 Se disolvió {4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amina (compuesto intermedio 23, 30 mg) en 5,0 ml de DMF. Se añadieron DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metilalanina (30,5 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de *c*Hex/EtOAc (de 100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título (34 mg).

UPLC-MS_B: 0,91 min, 426 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 25

2-metil-*N*¹-{4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}alaninamida

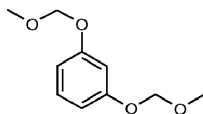


25 El [1,1-dimetil-2-({4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Compuesto intermedio 24, 34 mg) se disolvió en 4,0 ml de diclorometano y después se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se cargó en un cartucho de SCX y se eluyó sucesivamente con diclorometano, MeOH, NH₃ (solución 2,0 M en MeOH). La evaporación dio 18 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,84 - 7,70 (2H, m), 7,60 - 7,49 (1H, m), 7,45 - 7,36 (1 H, m), 7,21-7,13 (2H, m), 6,61 - 6,51 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,33 (6H, s); UPLC-MS básico: 0,79 min, 326 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 26

1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi]benceno

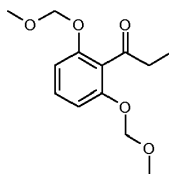


5 Se disolvió resorcinol (3,0 g, 27,2 mmol) en DMF (50,0 ml) y a 0°C, se añadió NaH (4,36 g, 109 mmol, 60% en peso). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, se añadió éter de clorometilo y metilo (8,28 ml, 109 mmol) y la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Después, las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (de 100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título (4,94 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,26 - 7,15 (1H, m), 6,71 - 6,65 (3H, m), 5,18 (4H, s) 3,39 (6H, s).

Compuesto intermedio 27

1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi]fenil)-1-propanona

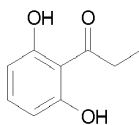


15 Se disolvió el 1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 26, 2,02 g) en atmósfera de nitrógeno en THF (7,0 ml) y se añadió una solución de BuLi (7,64 ml de una solución 1,6 M en hexano, 12,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y enfriar a -78°C, se añadió anhídrido propiónico (5,23 ml, 40,8 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después de inactivar con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto después se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 10/0 a 9/1, después 9/1, después de 9/1 a 8/2, después 8/2) para dar el compuesto del título (1,706 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,32-7,23 (1H, m), 6,81 (2H, d), 5,18 (4H, s) 3,34 (6H, s), 2,71 (2H, q), 1,06 (3H, t).

Compuesto intermedio 28

1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona

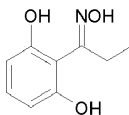


25 La 1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi]fenil)-1-propanona (compuesto intermedio 27, 1,7 g) se disolvió en metanol (50,0 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl (26,7 ml, 53,5 mmol de una solución acuosa 2 M). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo 2 horas. Después de inactivar con agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,11 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,59 (2H, s ancho), 7,25 - 7,17 (1H, m), 6,37 (2H, d), 3,06 (2H, q), 1,07 (3H, t).

Compuesto intermedio 29

oxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona



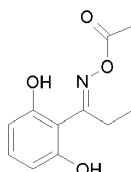
35 Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (510 mg, 7,3 mmol) y acetato sódico trihidrato (629 mg, 4,6 mmol) disuelto en 20 ml de una mezcla de EtOH/H₂O (7/3) se añadió a una solución de 1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona

(compuesto intermedio 28, 1,0 g) en 15 ml de una mezcla de EtOH/H₂O (7/3). Después de calentar a temperatura de reflujo y agitar en atmósfera de N₂ durante la noche, se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (510 mg, 7,3 mmol) y acetato sódico trihidrato (629 mg, 4,6 mmol) disueltos en 4,5 ml de agua adicionales. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo 3 horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron los compuestos volátiles. Después se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,05 g).

UPLC: 0,41 min, 182 [M+H]⁺; 0,47 min, 182 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 30

10 O-acetiloxima de 1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona

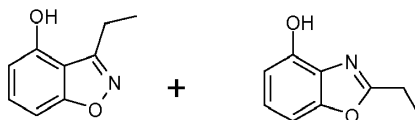


La oxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona (compuesto intermedio 29, 716 mg) se agitó en anhídrido acético (2,24 ml, 23,7 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se lavó con agua, se filtró y se secó. El compuesto bruto se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 100/0 a todo 0/100) para dar el compuesto del título (269 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,49 (2H, s ancho), 7,01 - 6,91 (1H, m), 6,32 (2H, d), 2,54 (2H, q), 1,97 (3H, s), 1,02 (3H, t).

Compuesto intermedio 31

3-etil-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-etil-1,3-benzoxazol-4-ol

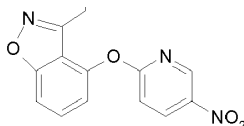


La O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-1-propanona (compuesto intermedio 30, 269 mg) se disolvió en piridina (10,0 ml) y se agitó a temperatura de reflujo durante 2 días. Después de añadir una solución acuosa de HCl (5M), la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas juntas se lavaron con una solución acuosa de HCl (1 M). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 1/0 a 1/1, después 1/1, después de 1/1 a 0/1) para dar los compuestos del título como mezcla de 3-etil-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-etil-1,3-benzoxazol-4-ol (38 mg).

UPLC: 0,59 min, 164 [M+H]⁺; 0,61 min, 164 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 32

30 3-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-1,2-bencisoxazol

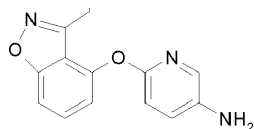


Una mezcla de 3-etil-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-etil-1,3-benzoxazol-4-ol (compuesto intermedio 31, 38 mg), se disolvió en DMF (3,0 ml) y se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (36,9 mg, 0,23 mmol), seguido de carbonato potásico (97 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 110°C durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el producto bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (9,5 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,06 - 9,01 (1H, m), 8,75 - 8,68 (1H, m), 7,76 - 7,65 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,27 - 7,22 (1H, m), 2,73 - 2,67 (2H, m), 1,20 (3H, t). UPLC: 0,77 min, 286 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 33

6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinamina

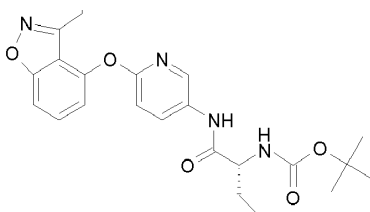


- 5 El 3-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-1,2-bencisoxazol (compuesto intermedio 32, 9 mg) se disolvió en 3,0 ml de etanol. Después se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (21,4 mg, 0,095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de inactivar con agua y extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

UPLC: 0,62 min, 256 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 34

- 10 {(1R)-1-[(6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

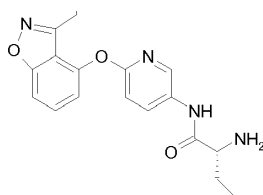


- 15 La 6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 33) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se añadió a una mezcla de ácido (2R)-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico (7,7 mg, 0,038 mmol), DIPEA (0,008 ml, 0,047 mmol) y HATU (14,4 mg, 0,038 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción después se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de separar la DMF, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo después se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de todo 10/0 a 7/3, después 7/3) para dar el compuesto del título (4,4 mg).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,24 - 8,17 (2H, m), 7,55 - 7,47 (1H, m), 7,44 - 7,34 (1H, m), 7,08 - 7,00 (1H, m), 6,96 - 6,89 (1H, m), 5,00 (1H, s ancho), 4,21 - 4,10 (1H, m), 2,94 (2H, q), 2,08 - 1,97 (1H, m), 1,80-1,70 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,38 (3H, t), 1,07 (3H, t). UPLC: 0,78 min, 441 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 35

(2R)-2-amino-N-{6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida

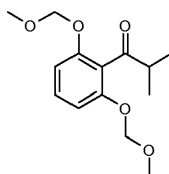


- 25 El {(1R)-1-[(6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 34, 4,4 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y a 0°C, se añadió TFA (0,100 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con DCM/MeOH/NH₃ (2,0 M in MeOH) para dar el compuesto del título.

- 30 UPLC: 0,53 min, 341 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 36

1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenil)-2-metil-1-propanona



5 Se disolvió el 1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi)benceno (compuesto intermedio 35, 2,2 g) en atmósfera de nitrógeno en THF (8,0 ml) y se añadió una solución de BuLi (8,32 ml de una solución 1,6 M en hexano, 13,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, enfriando a -78°C , se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (4,65 ml, 44,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de inactivar con agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido después se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de todo 10/0 a 9/1, después 9/1, después de 9/1 a 8/2, después 8/2) para dar el compuesto del título (825 mg).

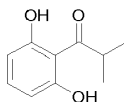
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,35 - 7,24 (1H, m), 6,87 - 6,77 (2H, m), 5,18 (4H, s), 3,36 (6H, s), 3,01 - 2,90 (1H, m), 1,12 - 1,06 (6H, m).

El compuesto del título también se preparó de la siguiente forma alternativa:

15 Se disolvió el 1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi)benceno (compuesto intermedio 35, 1,099 g) en atmósfera de nitrógeno en THF (5,0 ml) y se añadió una solución de BuLi (4,16 ml de una solución 1,6 M en hexano, 6,65 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, enfriando a -78°C , se añadió anhídrido isobutírico (3,68 ml, 22,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después de inactivar con agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido después se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo (de todo 10/0 a 9/1 después 9/1) para dar 759 mg del compuesto del título.

Compuesto intermedio 37

1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona

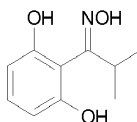


25 La 1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenil)-2-metil-1-propanona (compuesto intermedio 36, 1,58 g, 5,89 mmol) se disolvió en metanol (40,0 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl (23,6 ml de una solución acuosa 2 M, 47,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo 1 hora. Después de inactivar con agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (916 mg).

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,01 (2H, s ancho), 7,15 (1H, t), 6,39 - 6,34 (2H, m), 3,64 - 3,55 (1H, m), 1,09 (6H, d).

Compuesto intermedio 38

Oxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona

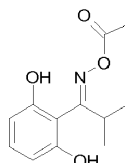


35 La 1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona (compuesto intermedio 37, 416 mg) se disolvió en piridina (2,0 ml) y se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (209 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la noche, se añadió hidrocloreto de hidroxilamina adicional (64 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el producto bruto se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (370 mg).

40 UPLC: 0,47 min, 196 [M+H] $^+$; 0,50 min, 196 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 39

O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona

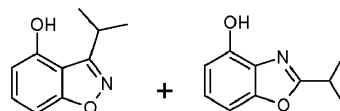


5 La oxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona (compuesto intermedio 38, 320 mg) se agitó en anhídrido acético (0,928 ml, 9,84 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el producto bruto se lavó con agua, se filtró y se secó. El residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1 y se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo (de 100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título (127 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,42 (2H, s ancho), 6,95 (1H, t), 6,31 (2H, d), 2,91- 2,77 (1H, m), 1,97 (3H, s), 1,11 (6H, d).

Compuesto intermedio 40

3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-(1-metiletil)-1,3-benzoxazol-4-ol



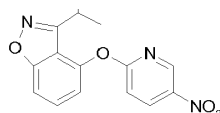
15 La O-acetiloxima de la 1-(2,6-dihidroxifenil)-2-metil-1-propanona (compuesto intermedio 39, 100 mg) se disolvió en piridina (4,0 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 días. Después de añadir una solución acuosa de HCl (5M), la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas juntas se lavaron con una solución acuosa de HCl (1 M). La fase orgánica después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 1/0 a 1/1 después 1/1, después de 1/1 a 0/1) para dar 13 mg de una mezcla de los compuestos del título 3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-(1-metiletil)-1,3-benzoxazol-4-ol.

20

UPLC: 0,64 min, 178 [M+H]⁺; 0,65 min, 178 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 41

3-(1-metiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-1,2-bencisoxazol



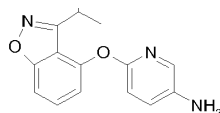
25 Una mezcla de 3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-ol y 2-(1-metiletil)-1,3-benzoxazol-4-ol (compuesto intermedio 40, 13 mg), se disolvió en DMF (2,0 ml) y se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (11,6 mg, 0,073 mmol), seguido de carbonato potásico (30 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 110°C durante 1 hora. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 10/0 a 9/1, después 9/1, después de 9/1 a 8/2) para dar el compuesto del título (8,7 mg).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,08 (1H, d), 8,64 - 8,58 (1H, m), 7,65 - 7,57 (1H, m), 7,55 - 7,48 (1H, m), 7,23 - 7,19 (1H, m), 7,08 (1H, d), 3,24 - 3,13 (1H, m), 1,40 (6H, d). UPLC: 0,80 min, 300 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 42

6-[[3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il]oxi]-3-piridinamina



35

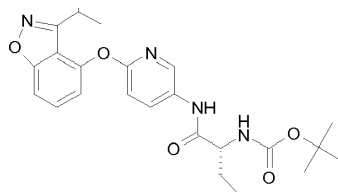
El 3-(1-metiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-1,2-bencisoxazol (compuesto intermedio 41, 8,7 mg) se disolvió en 3,0 ml de etanol. Se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (19,7 mg, 0,087 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C

durante 3 horas. Después de inactivar con agua y extraer con acetato de etilo, las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

UPLC: 0,67 min, 270 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 43

- 5 ((1*R*)-1-((6-((3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

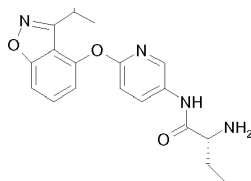


- 10 La 6-((3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 42) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se añadió a una mezcla de ácido (2*R*)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (7,09 mg, 0,035 mmol), DIPEA (7,6 µl, 0,044 mmol) y HATU (13,26 mg, 0,035 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción después se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de separar la DMF, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo después se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de todo 10/0 a 7/3, después 7/3) para dar el compuesto del título (2 mg).

UPLC: 0,81 min, 455 [M+H]⁺.

- 15 Compuesto intermedio 44

(2*R*)-2-amino-*N*-(6-((3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi)-3-piridinil)butanamida

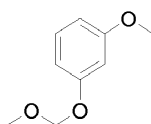


- 20 El ((1*R*)-1-((6-((3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 43, 2,0 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y a 0°C, se añadió TFA (0,05 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después de separar los compuestos volátiles, el residuo obtenido se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con DCM/MeOH/NH₃ (2,0 M in MeOH) para dar el compuesto del título.

UPLC: 0,56 min, 355 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 45

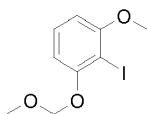
- 25 1-(metiloxi)-3-((metiloxi)metil)oxi)benceno



- 30 A una solución de 3-(metiloxi)fenol (10,38 g, 84 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, SCRC) se añadió NaH (60% en peso, 1,824 g, 76 mmol, Aldrich) en porciones enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió éter de bromometilo y metilo (9,5 g, 76 mmol, SCRC). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 veces 50 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc: PE = 1: 100) para dar el compuesto del título (10,2 g) en forma de un líquido incoloro.

Compuesto intermedio 46

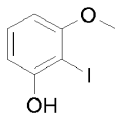
2-yodo-1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno



- 5 A una solución de 1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 45, 10 g, 59,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, SCRC) previamente enfriada a -78°C se añadió gota a gota BuLi (2,5 M en THF, 28,5 ml, 71,3 mmol, SCRC), manteniendo la temperatura interior a menos de -70°C . Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas y se añadió gota a gota una solución de yodo (15,09 g, 59,5 mmol, SCRC) en THF (50 ml, SCRC). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 300 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc:PE (1/ 100) para dar el compuesto del título (16,2 g) en forma de un líquido amarillo.

Compuesto intermedio 47

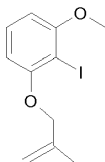
2-yodo-3-(metiloxi)fenol



- 15 En una solución de 2-yodo-1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 46, 16,2 g, 55,1 mmol) en diclorometano (100 ml, SCRC) se burbujeó HCl (g) durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 ml,) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml, SCRC). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:50) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (10,3 g).

Compuesto intermedio 48

2-yodo-1-(metiloxi)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]benceno

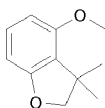


- 25 A una solución de 2-yodo-3-(metiloxi)fenol (compuesto intermedio 47, 10,3 g) en DMF (100 ml, SCRC) se añadió NaH (60% en peso, 1,977 g, 49,4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 3-cloro-2-metil-1-propeno (3,73 g, 41,2 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc/PE (1/30) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (11,6 g)

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 (1H, t), 6,52 - 6,47 (2H, m), 5,21 (1H, s), 5,01 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,89 (3H, s), 1,87 (3H, s)

Compuesto intermedio 49

- 35 3,3-dimetil-4-(metiloxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano



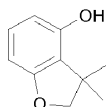
A una solución de 2-yodo-1-(metiloxi)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]benceno (compuesto intermedio 48, 6,08 g) en tolueno (50 ml, SCRC) se añadió AIBN (3,61 g, 21,99 mmol, SCRC) y tributilestannano (11,60 g, 40,0 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas y después se enfrió a

temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 ml, SCRC). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc/PE (1/50) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (2,7 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,05 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,39 (1H, d), 4,14 (2H, s), 3,77 (3H, s), 1,34 (6H, s);

5 Compuesto intermedio 50

3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol

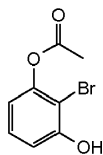


10 A una solución de 3,3-dimetil-4-(metiloxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (compuesto intermedio 49, 4,0 g) en diclorometano (100 ml, SCRC) se añadió BBr₃ (6,37 ml, 67,3 mmol, SCRC) gota a gota enfriando con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/PE (1/20) como eluyentes, para dar el compuesto del título (2,8 g)

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,98 - 6,94 (1H, t), 6,41 - 6,39 (1H, dd), 6,25 - 6,23 (1H, dd), 4,21 (2H, s), 1,45 (6H, s); MS₂: MS: 163 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 51

Acetato de 2-bromo-3-hidroxifenilo

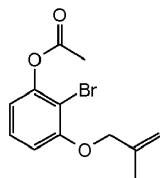


20 A una solución de 2-bromo-1,3-bencenodiol (3,028 g, 16,02 mmol) en diclorometano (70 ml), se añadieron TEA (3,35 ml, 24,03 mmol) y anhídrido acético (1,512 ml, 16,02 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite negro que se usó directamente en la siguiente etapa. (3,028 g)

25 UPLC_B: 0,41 min, 229 [M-H]⁻

Compuesto intermedio 52

Acetato de 2-bromo-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenilo

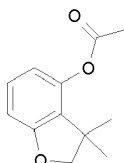


30 A una solución de acetato de 2-bromo-3-hidroxifenilo (compuesto intermedio 51, 3028 mg) en acetonitrilo (60 ml) se añadieron carbonato potásico (3623 mg, 26,2 mmol) y 3-bromo-2-metil-1-propeno (2123 mg, 15,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (3 veces 60 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g, y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,324 g).

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,27 (1H, t), 6,68 (1H, dd), 5,19 (1H, s), 5,04 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,38 (3H, s), 1,88 (3H, s); UPLC: 0,81 min, 285 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 53

Acetato de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ilo

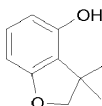


5 A una solución de acetato de 2-bromo-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenilo (compuesto intermedio 52, 2,324 g) en tolueno (20 ml) se añadieron AIBN (1,606 g, 9,78 mmol) y tributilestannano (4,73 g, 16,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100°C durante 2 horas, y después se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,290 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,13 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,22 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,39 (6H, s). UPLC: 0,72 min, 207 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 50

3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol



15

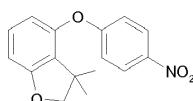
Esta es una ruta sintética alternativa a la descrita previamente para el compuesto intermedio 50.

20 A una solución de acetato de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il (compuesto intermedio 53, 1,290 g) en metanol (50 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (0,375 g, 9,38 mmol) en agua (25,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla después se acidificó con HCl al 5% hasta pH=5 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (855 mg).

UPLC-MS: 0,65 min, 165 [M+H]⁺

25 Compuesto intermedio 54

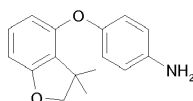
3,3-dimetil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano



30 A una solución de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 50, 652 mg) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (532 mg, 3,77 mmol) en acetonitrilo (30 ml, SCRC) se añadió carbonato potásico (552 mg, 4 mmol, SCRC). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,95 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto intermedio 55

4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]anilina



35

A una solución de 3,3-dimetil-4-[(4-nitrofenil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano (compuesto intermedio 54, 0,9 g) en tetrahidrofurano (20 ml, SCRC) y agua (10 ml) se añadieron cloruro amónico (1,687 g, 31,5 mmol, SCRC) y cinc en polvo (1,031 g, 15,77 mmol, SCRC). La mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas y después se filtró a través de una

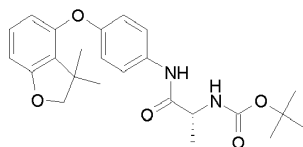
ES 2 560 304 T3

almohadilla de Celite. El filtrado se repartió en agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml, SCRC). La capa orgánica se secó, se evaporó y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/PE = de 1/50 a 1/30) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,625 g, 76%).

MS₂ (ESI): 256 [M+H]⁺

5 Compuesto intermedio 56

[(1*R*)-2-({4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

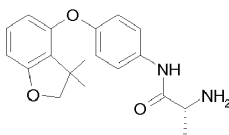


10 A una solución de 4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]anilina (compuesto intermedio 55, 255 mg) y *N*-[[1,1-dimetiletilo]oxi]carbonil]-D-alanina (227 mg, 1,199 mmol, SCRC) en DMF (10 ml, SCRC) se añadieron HATU (570 mg, 1,498 mmol, SCRC) y DIPEA (0,523 ml, 3,00 mmol, SCRC). La mezcla se calentó a 100°C en microondas durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml, SCRC). Las capas orgánicas combinadas se secaron, evaporaron y purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/PE = de 1/50 a 1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (328 mg).

MS₂ (ESI): 371 [M-55]⁺

15 Compuesto intermedio 57

*N*¹-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}-D-alaninamida

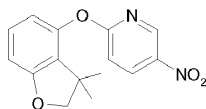


20 En una solución de [(1*R*)-2-({4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 56, 325 mg) en acetato de etilo (20 ml, SCRC) se burbujeó HCl (gaseoso) durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico a pH=7 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 ml, SCRC). Las capas orgánicas se secaron y evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (215 mg).

MS₂ (ESI): 327 [M-H]⁺

Compuesto intermedio 58

25 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina

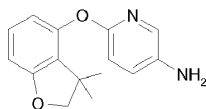


30 En un vial de microondas grande, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (386 mg, 2,436 mmol) en 4 ml de dimetilformamida. Se añadieron 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 57, 400 mg) y carbonato potásico (2,02 g, 14,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas durante 30 minutos a 110C (Biotage Initiator). La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con diclorometano (30 ml). Los compuestos volátiles se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Companion instrument, cartucho de 120 g) con ciclohexano como eluyente para dar el compuesto del título (470 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 9,00 (1H, d), 8,59 (1H, dd), 6,99 - 7,33 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,20 (2H, s), 1,17 - 1,35 (6H, m); UPLC: 0,88 min, 287 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 59

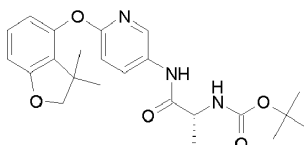
6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina



5 La 2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 58, 465 mg) se disolvió en etanol (8 ml). Se añadieron hidrazina monohidrato (156 mg, 3,25 mmol, 2 equiv) y paladio sobre carbón (121 mg, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo en atmósfera de argón durante 3 horas. La reacción se enfrió y después se filtró en Celite. La fase orgánica se evaporó a vacío. La evaporación dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (300 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,65 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,03 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,26 (1H, d), 4,21 (2H, s), 1,40 (6H, s); UPLC: 0,64 min, 257 [M+H]⁺

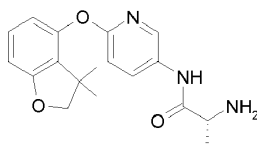
Compuesto intermedio 60

[(1*R*)-2-({6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 A una solución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (35,4 mg, 0,156 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml), se añadieron DIPEA (0,041 ml, 0,264 mmol) y después HATU (71 mg, 0,187 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 59, 40 mg) y la mezcla de reacción se agitó 3
20 horas a 60°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de 2x12 g=24 g) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30. Esto dio el compuesto del título (43 mg).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,35 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,11 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,21 (2H, s), 4,15 - 4,04 (1H, m), 1,47 - 1,33 (18H, m); UPLC: 0,78 min, 428 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 61

25 N¹-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida

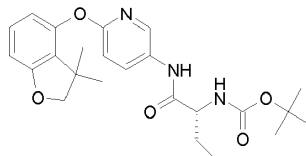
30 A una solución de [(1*R*)-2-({6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 60, 35 mg) en diclorometano seco (3 ml), se añadió lentamente TFA (0,189 ml, 2,456 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó con un cartucho de SCX. El cartucho se lavó con 3 VC de metanol, después el compuesto se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoníaco en metanol (1 N). Esto dio el compuesto del título (32 mg).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,41 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 7,16 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,48 (1H, d), 4,24 (2H, s), 3,62 (1H, m), 1,50 - 1,38 (9H, m); UPLC: 0,55 min, 328 [M+H]⁺

35

Compuesto intermedio 62

{(1*R*)-1-[(6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

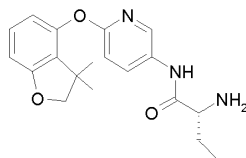


- 5 El compuesto del título se hizo de una forma similar a la preparación del compuesto intermedio 60 sustituyendo la N-[(1,1-dimetiletilo)oxi]carbonil]-D-alanina por ácido (2*R*)-2-[(1,1-dimetiletilo)oxi]carbonil]amino)butanoico (66,6 mg). Esto dio 78 mg del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,37 - 8,32 (1H, m), 8,07 (1H, dd), 7,11 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,21 (2H, s), 4,12 - 4,05 (1H, m), 1,91 - 1,78 (1H, m), 1,74 - 1,64 (1H, m), 1,50 - 1,39 (12H, m), 1,37 - 1,30 (6H, s); UPLC: 0,81 min, 442 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 63

(2*R*)-2-amino-*N*-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida



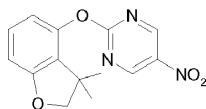
- 15 El compuesto del título se hizo de una forma similar a la preparación del compuesto intermedio 61 sustituyendo el [(1*R*)-2-[(6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo por {(1*R*)-1-[(6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

(compuesto intermedio 62, 74 mg). Esto dio 60 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,38 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,11 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,46 (1H, d), 4,21 (2H, s), 3,41 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,35 (6H, s), 1,00 (3H, t); UPLC: 0,55 min, 342 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 64

2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropirimidina

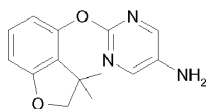


- 25 A una solución de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 50, 724 mg) en N,N-dimetilformamida seca (40 ml) se añadieron carbonato potásico y 2-cloro-5-nitropirimidina (774 mg, 4,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x50 ml), se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP 50 g y ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 70/30 para dar el compuesto del título (1,257 g) en forma de un aceite amarillo.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,46 (2H, s), 7,22 (1H, t), 6,73 (2H, dd), 4,23 (2H, s), 1,24 (6H, s); UPLC: 0,75 min, 288 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 65

2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina



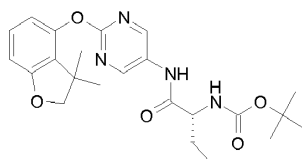
35

5 A una solución de 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropirimidina (compuesto intermedio 64, 1,257 g) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (30 ml/15,00 ml) se añadieron hierro (1,222 g, 21,88 mmol) y cloruro amónico (1,170 g, 21,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (768 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,97 (2H, s), 6,94 - 7,16 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,18 (2H, s), 3,32 (2H, s ancho), 1,25 (6H, s); UPLC: 0,60 min, 258 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 66

10 {(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]amino)carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

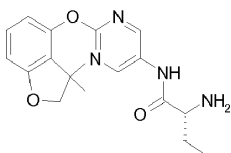


15 A una solución de ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)butanoico (20,14 mg, 0,099 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,029 ml, 0,165 mmol) y TBTU (33,9 mg, 0,106 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 65,17 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con salmuera (3x5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 40/60 como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,4 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,78 (2H, s), 7,17 (1H, t), 6,71 (1H, d), 6,61 (1H, d), 4,97 (1H, d), 4,24 (2H, s), 4,18-4,11 (1H, m), 2,05-1,97 (1H, m), 1,77-1,70 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,37 (6H, s), 1,05 (3H, t). UPLC-MS: 0,78 min, 443 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 67

25 (2R)-2-amino-N-2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]butanamida

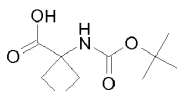


30 A una solución de {(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]amino)carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 66, 4,4 mg) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0°C se añadió gota a gota TFA (0,019 ml, 0,249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. El disolvente y el TFA se evaporaron. La mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (3 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

UPLC-MS: 0,98 min, 343 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 68

35 ácido 1-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclobutanocarboxílico

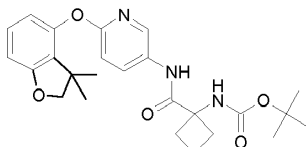


40 A una solución de ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (626 mg, 5,44 mmol) en 5,6 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y 4 ml de metanol se añadió anhídrido Boc (1,425 g, 6,53 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de evaporar la mayor parte del metanol, la solución se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (1,09 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (1H, s), 7,44 (1H, s), 2,29 - 2,47 (2H, m), 2,09 (2H, q), 1,74-1,94 (2H, m), 1,36 (9H, s); UPLC: 0,56 min, 216 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 69

5 {1-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]ciclobutil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



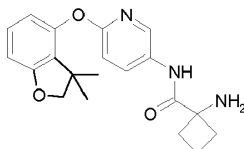
A una solución de ácido 1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]ciclobutanocarboxílico

10 (compuesto intermedio 68, 20,16 mg) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml), se añadieron DIPEA (20,44 µl, 0,117 mmol) y después HATU (35,6 mg, 0,094 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 6-[[3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 59, 20 mg) y la mezcla de reacción se agitó 60°C en atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución previamente agitada (15 min) de HATU (1 equiv), ácido 1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]ciclobutanocarboxílico (1 equiv) y DIPEA (1 equiv) en 1 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de argón 12 horas adicionales a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (instrumento Companion) con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 70/30. Esto dio el compuesto del título (14 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,29 (1H, s), 8,13 - 7,86 (1H, m), 7,11 (1H, t), 7,04 - 6,76 (1H, m), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,21 (2H, s), 2,85 - 2,52 (2H, m), 2,26 - 2,09 (2H, m), 2,07 - 1,80 (2H, m), 1,45 (6H, s), 1,35 (9H, s); UPLC: 0,95 min, 454 [M+H]⁺

20 Compuesto intermedio 70

1-amino-N-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]ciclobutanocarboxamida

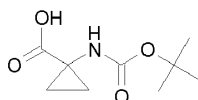


25 A una solución de {1-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]ciclobutil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 69, 23,5 mg) en diclorometano seco (3,5 ml), se añadió lentamente TFA (159 µl, 2,07 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó con un cartucho de SCX. El cartucho se lavó con 3 VC de metanol, después el compuesto se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoniaco en metanol (1 N). Esto dio el compuesto del título (18 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,43 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,11 (1H, t), 6,94 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,20 (2H, s), 2,75 - 2,70 (2H, m), 2,18 - 2,00 (4H, m), 1,34 (6H, m); UPLC: 0,82 min, 354 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 71

ácido 1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]ciclopropanocarboxílico

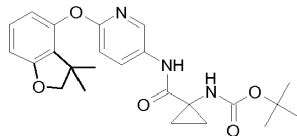


35 El compuesto del título (998 mg) se hizo de una forma similar a la preparación del compuesto intermedio 68 sustituyendo el ácido 1-aminociclobutanocarboxílico por ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (550 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,26 (1H, s), 7,40 (1H, s), 1,38 (9H, s), 1,26 (2H, m), 0,96 (2H, m); UPLC: 0,52 min, 202 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 72

{1-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]ciclopropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

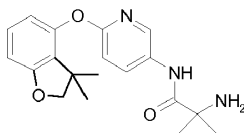


- 5 El compuesto del título (14 mg) se hizo de una forma similar a la preparación del compuesto intermedio 69 sustituyendo el ácido 1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]ciclobutanocarboxílico por ácido 1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio 71, 18,84 mg, 0,094 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,30 (1H, s), 8,08 - 7,93 (1H, m), 7,11 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,22 (2H, s), 1,58 - 1,51 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,35 (6 H, s), 1,12 (2H, m); UPLC: 0,78 min, 440 [M+H]⁺

10 Compuesto intermedio 73

1-amino-N-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}ciclopropanocarboxamida

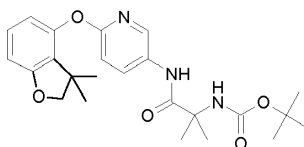


- 15 El compuesto del título (10 mg) se hizo de una forma similar a la preparación del compuesto intermedio 70 sustituyendo el {1-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]ciclobutil}carbamato de 1,1-dimetiletilo por {1-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]ciclopropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 72, 13 mg).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,39 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,10 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,20 (2H,s), 1,40 - 1,31 (8H, m), 1,04 - 0,96 (2H, m); UPLC: 0,51 min, 340 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 74

- 20 [2-[[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

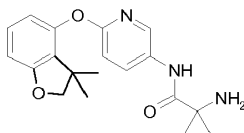


- 25 A una solución de (N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (39,0 mg, 0,192 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml), se añadieron DIPEA (0,042 ml, 0,240 mmol) y después HATU (73,0 mg, 0,192 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 59, 41 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C en atmósfera de argón. La reacción se dejó con calentamiento 4 horas y se detuvo antes de completarse. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (instrumento Companion) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30. Esto dio el compuesto del título (13 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, MeOH): δ ppm 9,66 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,80 - 7,51 (1H, m), 7,11 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,21 (2H, s), 1,48 (6H, s), 1,43 (6H, s), 1,35 (9H, s); UPLC: 0,79 min, 442 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 75

N¹-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida



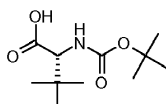
35

A una solución de [2-({6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 74, 11 mg) en diclorometano seco (2 ml), se añadió lentamente TFA (0,077 ml, 0,997 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó con un cartucho de SCX. El cartucho se lavó con 3 VC de metanol, y después el compuesto se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoníaco en metanol (1 N). Esto dio el compuesto del título (8,5 mg).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,39 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,11 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,43 (1H, d), 4,21 (2H, s), 1,45 (6H, s), 1,35 (6H, s); UPLC: 0,50 min, 342 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 76

10 N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-D-valina

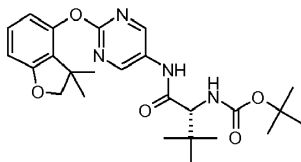


A una solución de 3-metil-D-valina (900 mg, 6,86 mmol) en 7 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y 7 ml de metanol se añadió anhídrido Boc (1,797 g, 8,23 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de evaporar la mayor parte del metanol, la solución se acidificó a pH 2 con una solución acuosa de HCl (1 M) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (2 x 5 ml). La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,36 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,44 (1H, s), 6,82 (1H, d), 3,76 (1H, d), 1,38 (9H, s), 0,93 (9H, s); UPLC: 0,64 min, 232 [M+H]⁺

20 Compuesto intermedio 77

{{(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

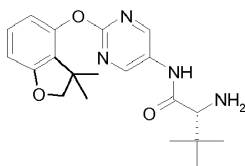


A una solución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-D-valina (compuesto intermedio 76, 53,9 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml), se añadieron DIPEA (50,9 µl, 0,292 mmol) y después HATU (102 mg, 0,268 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 65, 30 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C en atmósfera de argón durante 12 horas. La reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (instrumento Companion) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30. Esto dio el compuesto del título (17 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,74 (2H, s), 7,14 (1H, t), 6,67 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,20 (2H, s), 1,40 (6H, s), 1,06 (9H, s), 0,98 (9H, s); UPLC: 0,83 min, 371 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 78

35 N¹-[2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-3-metil-D-valinamida



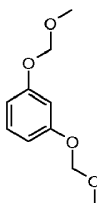
A una solución de {{(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 77, 13 mg) en diclorometano seco (0,5 ml) enfría a 0°C, se añadió gota a gota TFA (85 µl, 1,105 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a esta temperatura. Los compuestos volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió con diclorometano (2 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con

diclorometano. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (10,9 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,68 (2H, s), 7,14 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,21 (2H, s), 3,30 (1H, s), 1,70 (2H, s ancho), 1,35 (6H, s) 1,07 (9H, s); UPLC: 0,53 min, 377 [M+H]⁺

5 Compuesto intermedio 79

1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi]benceno



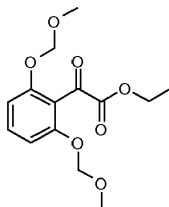
10 A una solución de 1,3-benzenodiol (1,5 g, 13,62 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (13,62 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (0,981 g, 40,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadió rápidamente MOM-Cl (3,10 ml, 40,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el

15 compuesto del título (1,59 g, 8,02 mmol) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,16-7,23 (1H,d), 6,69-6,64 (3H, m), 5,17 (4H, s), 3,38 (6H, s).

Compuesto intermedio 80

(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi]fenil)(oxo)acetato de etilo



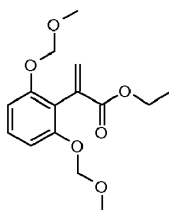
20 A una solución de 1,3-bis[[metiloxi]metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 79, 2,19 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente se añadió BuLi 1,6 M en hexano (8,29 ml, 13,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió (mediante cánula) a una solución de cloro(oxo)acetato de etilo (2,263 g, 16,57 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (1,75 g).

25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (1H, t), 6,87 (2H, d), 5,20 (4H, s), 4,29 (2H, q), 3,34 (6H, s), 1,27 (3H, t).

30 Compuesto intermedio 81

2-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi]fenil)-2-propenoato de etilo



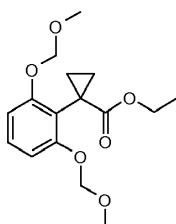
A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,13 g, 8,75 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 0°C se añadió lentamente KHMDs (1,745 g, 8,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y

durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de (2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenil(oxo)acetato de etilo (compuesto intermedio 80, 1,74 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,37 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,21 (1H, t), 6,78 (2H, d), 6,44 (1H, d), 5,74 (1H, d), 5,12 (4H, s), 4,12 (2H, q), 3,32 (6H, s), 1,17 (3H, t).

Compuesto intermedio 82

1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenilciclopropanocarboxilato de etilo

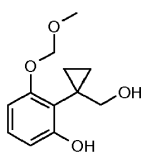


A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,805 g, 8,20 mmol) en dimetilsulfóxido seco (20 ml) se añadió dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,310 g, 7,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una solución de 2-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenil-2-propenoato de etilo (compuesto intermedio 81, 1,35 g) en dimetilsulfóxido seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,14 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,15 (1H, t), 6,71 (2H, d), 5,18 (4H, s), 3,97 (2H, q), 3,36 (6H, s), 1,53-1,58 (2H, m), 1,09-1,14 (2H, m), 1,04 (3H, t).

Compuesto intermedio 83

2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol

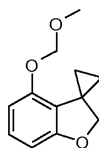


A una solución de 1-(2,6-bis[[metiloxi]metil]oxi)fenilciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 82, 490 mg) en etanol (10 ml) se añadió HCl 2 N en agua (0,789 ml, 1,579 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Se añadió tolueno (20 ml) y los disolventes combinados se separaron a presión reducida. El residuo se volvió a suspender en tolueno (20 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (126 mg, 3,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se añadió MOM-Cl (0,120 ml, 1,579 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 1,579 ml, 1,579 mmol) y la mezcla de reacción se agitó más durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (191 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (1H, s ancho) 6,96 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,45 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,93 (1H, s ancho), 3,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 0,86-0,93 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m); UPLC: 0,59 min, 225 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 84

4-[[[(metiloxi)metil]oxi]espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropano]

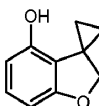


5 A una solución de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]fenol (compuesto intermedio 83, 190 mg) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió trifenilfosfina (333 mg, 1,271 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta disolución completa de la PPh₃. Después se añadió gota a gota DIAD (0,198 ml, 1,017 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (120 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,97 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,43 (1H, d), 5,12 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,35 (3H, s), 1,43-1,48 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m); UPLC_B: 0,88 min, 207 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 85

espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ol

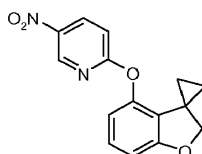


15 A una solución de 4-1[[[(metiloxi)metil]oxi]espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropano] (compuesto intermedio 84, 118 mg) en metanol (5 ml), se añadió HCl 2 N en agua (0,286 ml, 0,572 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Los disolventes combinados se separaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en tolueno (10 ml) y se separó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,28 (1H, s), 6,81 (1H, t), 6,24 (1H, d), 6,22 (1H, d), 4,34 (2H, s), 1,40-1,45 (2H, m), 0,77-0,82 (2H, m).

Compuesto intermedio 86

25 5-nitro-2-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ilo)piridina

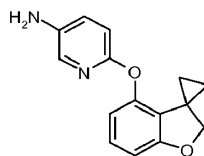


30 A una solución de espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ol (compuesto intermedio 85, 70 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se añadieron carbonato potásico (89 mg, 0,647 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (75 mg, 0,475 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C. La reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (1H, d), 8,63 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,45 (2H, s), 1,05-1,10 (2H, m), 0,88-0,93 (2H, m); UPLC: 0,79 min, 285 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 87

6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina



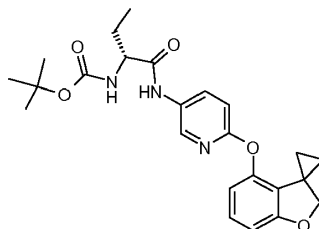
5 A una solución de 5-nitro-2-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridina (compuesto intermedio 86, 99 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (97 mg, 1,741 mmol) y después cloruro amónico (93 mg, 1,741 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por

10 cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (85 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,97 (1H, t), 6,70 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,23 (1H, d), 5,08 (2H, s), 4,43 (2H, s), 1,28-1,33 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC: 0,62 min, 255 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 88

15 [(1*R*)-1-({[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

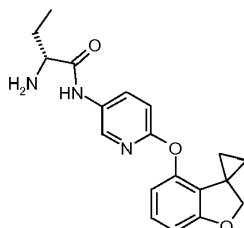


20 A una solución de ácido (2*R*)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)butanoico (94 mg, 0,462 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (2 ml) se añadieron DIPEA (0,115 ml, 0,661 mmol) y después TBTU (159 mg, 0,496 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 87, 84 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. La reacción se inactivó con salmuera (2 ml), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (2x5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando

25 el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (130 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,14 (1H, s ancho), 8,32 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,02-7,09 (2H, m), 6,96 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,44 (2H, s), 3,93-4,01 (1H, m), 1,52-1,75 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,15-1,22 (2H, m), 0,85-0,95 (5H, m); UPLC: 0,80 min, 440 [M+H]⁺.

30 Compuesto intermedio 89

(2*R*)-2-amino-*N*-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]butanamida

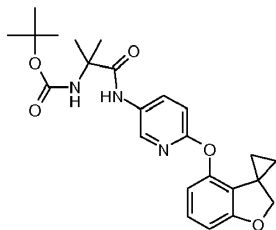
35 A una solución de [(1*R*)-1-({[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 88, 128 mg) en diclorometano seco (3 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (0,9 ml, 11,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de

NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (92 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,37 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,05 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,44 (2H, s), 3,24 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,16-1,21 (2H, m), 0,91 (3H, t), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC_B: 0,74 min, 340 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 90

(1,1-dimetil-2-oxo-2-[[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo .

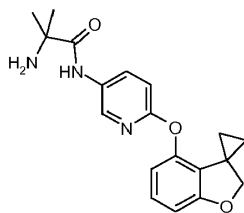


10 A una solución de N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-metilalanina (80 mg, 0,393 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,096 ml, 0,551 mmol) y después HATU (150 mg, 0,393 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una solución de 6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 89, 40 mg) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (52 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,62 (1H, s ancho), 8,24-8,42 (1H, m ancho), 8,05 (1H, d), 6,98-7,10 (2H, m), 6,92 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,40 (1H, d), 4,44 (2H, s), 1,42 (6H, s), 1,36 (9H, s), 1,15-1,21 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m); UPLC: 0,81 min, 440 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 91

2-metil-N¹-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]alaninamida

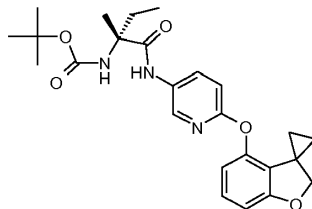


25 A una solución de (1,1-dimetil-2-oxo-2-[[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 90, 50 mg) en diclorometano seco (4 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (35 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,04 (1H, t), 6,94 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,41 (1H, d), 4,43 (2H, s), 1,28 (6H, s), 1,15-1,20 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC: 0,56 min, 340 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 92

[(1*R*)-1-metil-1-({[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

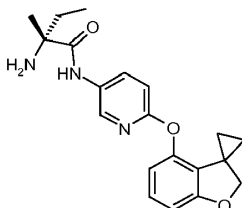


- 5 La 6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 91, 127 mg), N-{{(1,1-dimetiletil)oxi}carbonil}-D-isovalina (Nagase & Co Ltd, 109 mg, 0,499 mmol), DIPEA (0,131 ml, 0,749 mmol) y HATU (247 mg, 0,649 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar 300 mg de producto bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage KP-Sil
- 10 columna SNAP 25 g, eluyente ciclohexano/acetato de etilo de 90/10 a 20/80 en 12 VC) para dar 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido marrón.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,13-8,18 (2H, m), 7,06 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,85 (1H, s ancho), 4,48 (2H, s), 1,90-2,11 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,42-1,47 (2H, m), 0,97 (3H, t), 0,81-0,86 (2H, m); UPLC: 1,19 min, 454 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 93

N¹-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-D-isovalinamida

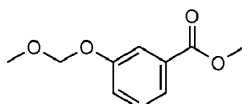


- 20 A una solución de [(1*R*)-1-metil-1-({[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 92, 106 mg) en diclorometano seco (2 ml) a 0°C se añadió TFA (0,360 ml, 4,67 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas el análisis por UPLC/MS mostró la ausencia de material de partida y la presencia del compuesto deseado: se añadió tolueno (5ml) y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se cargó en un cartucho de SCX (1 g), que se eluyó con metanol y una solución de NH₃ 1 M en metanol. El eluato básico se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (68
- 25 mg) que se usó en el siguiente experimento sin más purificación.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,93 (1H, s), 8,21-8,31 (2H, m), 7,06 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,45 (1H, d), 4,48 (2H, s), 1,94-2,04 (1H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,44-1,48 (2H, m), 1,43 (3H, s), 0,95 (3H, t), 0,81-0,85 (2H, m); UPLC: 0,71 min, 354 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 94

3-{{(metiloxi)metil}oxi}benzoato de metilo



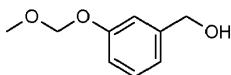
- 35 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, con barrido de argón, se disolvió 3-hidroxibenzoato de metilo (5 g, 32,9 mmol) en diclorometano (100 ml) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron cloro(metiloxi)metano (2,75 ml, 36,1 mmol) y DIPEA (6,89 ml, 39,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Durante este tiempo, se dejó que la temperatura de la reacción llegara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna SNAP de 50 g) con

ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 10/0 a 3/1 en 10 VC; después 3/1 durante 5 VC). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título (5,088 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76 - 7,68 (2H, m), 7,41 - 7,34 (1H, m), 7,27 - 7,22 (1H, m), 5,24 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,51 (3H, s); UPLC_ipqc: 0,92 min, 197 [M+H]⁺

5 Compuesto intermedio 95

(3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil)metanol



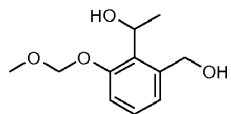
10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, con barrido de argón, se disolvió 3-[(metiloxi)metil]oxi)benzoato de metilo (compuesto intermedio 94, 5,0875 g) en tetrahidrofurano (20 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. En estas condiciones se añadió gota a gota una solución de LiAlH₄ (1 M) (25,9 ml, 25,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 45 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico 2 M hasta pH ~ 2 y se diluyó con 100 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (4,348 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,30 (1H, t), 7,10 - 7,05 (1H, m), 7,04 - 7,00 (1H, m), 7,00 - 6,95 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,69 (2H, d), 3,50 (3H, s), 1,80 - 1,70 (1H, m).

UPLC_ipqc: 0,63 min, 151 [M-OH]⁺

Compuesto intermedio 96

1-(2-(hidroximetil)-6-[(etiloxi)metil]oxi)fenil)etanol

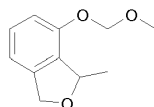


20 Con barrido de argón, en un matraz de fondo redondo de 2 bocas, de 100 ml, equipado con un refrigerante de reflujo (tratado con llama durante 5 min con vacío y después 3 ciclos de Ar/vacío) (3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil)metanol (compuesto intermedio 95, 1 g) se disolvió en hexano (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina (1,872 ml, 12,49 mmol). A la mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota una solución de BuLi (1,6 M/hexano) (7,80 ml, 12,49 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 60°C y se agitó en esas condiciones. Después de 5 horas agitando en esas condiciones, se añadió gota a gota acetaldehído (1,090 ml, 19,30 mmol) en 6 ml de hexano seco a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a esta temperatura, la reacción se inactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con 100 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 25 g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 5/1 a 1/1 en 15 VC; después 1/1 durante 5 VC). Las fracciones recogidas dieron (3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil)metanol (532,4 mg, compuesto intermedio 95 recuperado) y el compuesto del título (184,7 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,20 (1H, t), 7,10 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 5,37 (1H, q), 5,26 (1H, d), 5,25 (1H, d), 4,83 (1H, d), 4,63 (1H, d), 3,51 (3H, s), 3,55 (1H, s ancho), 2,66 (1H, s ancho), 1,60 (3H, d); UPLC_ipqc: 0,60 min, 195 [M-OH]⁺

Compuesto intermedio 97

1-metil-7-[(etiloxi)metil]oxi)-1,3-dihidro-2-benzofurano



40 Con barrido de argón, en un vial de 8 ml se disolvió 1-(2-(hidroximetil)-6-[(metiloxi)metil]oxi)fenil)etanol (compuesto intermedio 96, 50,3 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. En estas condiciones, se añadió una solución de BuLi (1,6 M/hexano) (0,148 ml, 0,237 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (45,2 mg, 0,237 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a esta temperatura. Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de la

45

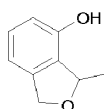
solución de BuLi (1,6 M/hexano) (0,148 ml, 0,237 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción después se inactivó con 2 ml de ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con 5 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 10 g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 1/0 a 3/1 en 10 VC; después 3/1 durante 5 VC; después de 3/1 a 1/1 en 5 VC; después 1/1 durante 5 VC). La fracción recogida dio el compuesto del título (25,2 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,25 (1H, t), 6,99 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,53 - 5,43 (1H, m), 5,26 (1H, d), 5,23 (1H, d), 5,20 (1H, dd), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,51 (3H, s), 1,57 (3H, d); UPLC_ipqc: 0,92 min, 195 [M+H]⁺

10 Y también el fenol desprotegido correspondiente (compuesto intermedio 98, 11,1 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,17 - 7,11 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,55 - 5,40 (1H, m), 5,20 - 5,14 (2H, m), 5,04 (1H, d), 1,57 (3H, d); UPLC_ipqc: 0,66 min, 149 [M-H]⁻

Compuesto intermedio 98

3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol

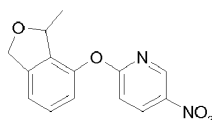


15 En un vial de 8 ml se disolvió 1-metil-7-[[[(metiloxi)metil]oxi]-1,3-dihidro-2-benzofurano (compuesto intermedio 97, 25,2 mg) en metanol (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió una solución de HCl (2 M/H₂O) (0,259 ml, 0,519 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se mezcló con la fracción obtenida antes y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 10 g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 100/0 a 3/1 en 10 VC; después 3/1 durante 5 VC; después de 3/1 a 1/1 en 5 VC; después 1/1 durante 5 VC). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título (24 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,14 (1H, t), 6,79 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,55 - 5,42 (1H, m), 5,23 (1H, s), 5,17 (1H, dd), 5,04 (1H, d), 1,57 (3H, d); UPLC_ipqc: 0,66 min, 149 [M-H]⁻

Compuesto intermedio 99

2-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina

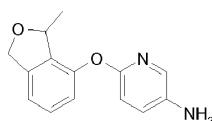


30 En un vial de microondas, se disolvió el 3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 98, 24 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (24,07 mg, 0,152 mmol) y carbonato potásico (62,9 mg, 0,455 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator de microondas a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 25 ml de Et₂O. La fase orgánica se lavó con agua (3x10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (38,3 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,06 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 7,39 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,04 (1H, d), 5,37 - 5,26 (1H, m), 5,26 - 5,18 (1H, m), 5,12 (1H, d), 1,41 (3H, d); UPLC_B: 0,84 min, 273. [M+H]⁺

Compuesto intermedio 100

6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina



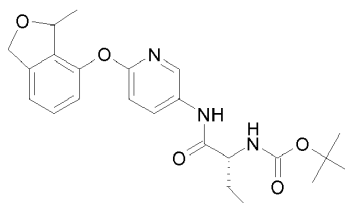
40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió 2-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 99, 38,3 mg) en etanol (10 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron Pd/C (14,22 mg, 0,013 mmol) e hidrazina hidrato (0,026 ml, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después

de 45 minutos, la mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (32 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,70 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,09 (1H, dd), 6,99 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,76 (1H, d), 5,28 - 5,39 (1H, m), 5,18 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 3,53 (2H, s ancho), 1,47 (3H, d); UPLC_B: 0,64 min, 243 [M+H]⁺

5 Compuesto intermedio 101

{(1R)-1-[(6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



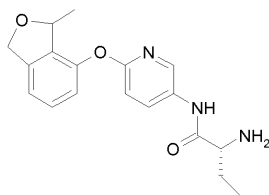
En un vial de 8 ml se disolvió el ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (32,2 mg, 0,158 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron DIPEA (0,035 ml, 0,198 mmol) y HATU (60,3 mg, 0,158 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se disolvió 6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 100, 32 mg) en 1,5 ml de DMF y la solución obtenida se añadió a la mezcla de reacción. Se agitó a 60°C. Después de 2 horas, no se había producido reacción. Se añadieron 0,5 ml adicionales de una solución [obtenida disolviendo en 0,5 ml de DMF ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (32,2 mg, 0,158 mmol), DIPEA (0,035 ml, 0,198 mmol) y HATU (60,3 mg, 0,158 mmol)] a la mezcla de reacción. Se agitó a 60°C durante el fin de semana. Después de este tiempo, solo se detectaron cantidades en trazas del compuesto del título junto con el compuesto intermedio 100. La mezcla de reacción se evaporó a vacío usando Vaportec V10 para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 10 g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 3/1 a 1/1 en 10 VC; después 1/1 durante 10 VC). Las fracciones recogidas dieron 4,9 mg del compuesto del título mezclados con el aminoácido y 61 mg de una mezcla de material de partida (compuesto intermedio 100) y el aminoácido.

Este se disolvió en 10 ml de diclorometano y se lavó con 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. Las fases orgánicas se evaporaron a vacío para dar 64 mg de la misma mezcla. Este último se disolvió en 1,0 ml de DMF y se añadió a una solución en DMF agitada (0,5 ml) de ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (61,4 mg, 0,302 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol) y TBTU (97 mg, 0,302 mmol). La mezcla obtenida se calentó a 60°C y se agitó. Después de 1 h 30 min la mezcla de reacción se evaporó a vacío usando el Vaportec V10 para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo que se disolvió en 10 ml de EtOAc y se inactivó con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las fases orgánicas recogidas se secaron usando una frita hidrófoba, se mezclaron con el compuesto del título obtenido antes y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 10 g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 3/1 a 1/1 en 10 VC; después 1/1 durante 10 VC). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título, como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (62,3 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,20 - 8,16 (1H, m), 8,15 - 8,08 (1H, m), 7,31 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,89 (1H, d), 5,37 - 5,25 (1H, m), 5,20 (1H, dd), 5,15 - 5,02 (2H, m), 4,23 - 4,08 (1H, m), 2,03 - 1,81 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,43 (3H, d), 1,08 - 0,99 (3H, m). UPLC_ipqc: 1,05 min, 428 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 102

(2R)-2-amino-N-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida



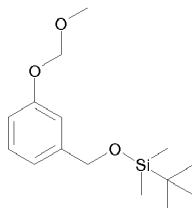
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió {(1R)-1-[(6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 101, 62,3 mg) en diclorometano (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se cargó en un cartucho SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 50 ml de MeOH seguido de 25 ml de una solución de amoníaco 2 M en MeOH. El

eluato de amoniaco se evaporó a vacío para dar 34,4 mg de un aceite amarillo que era una mezcla del compuesto del título y el aminoácido desprotegido. Esta mezcla se disolvió en 20 ml de Et₂O y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x10 ml). La fase orgánica se secó usando un cartucho separados de fases y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (24,4 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,58 (1H, s ancho), 8,32 - 8,25 (1H, m), 8,23 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,94 (1H, d), 5,40 - 5,29 (1H, m), 5,22 (1H, dd), 5,11 (1H, d), 3,49 (1H, dd), 2,11 - 1,94 (1H, m), 1,85 - 1,60 (3H, m), 1,46 (3H, d), 1,12 - 1,01 (3H, m); UPLC_ipqc: 0,64 min, 328 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 103

(1,1-dimetiletil)(dimetil){[(3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil]metil]oxi}silano

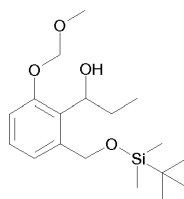


- 10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil]metanol (compuesto intermedio 95, 3,5 g) en diclorometano (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron 1H-imidazol (1,700 g, 24,97 mmol) y cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (3,64 g, 24,14 mmol). La mezcla de reacción se convirtió inmediatamente en una suspensión blanca y se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se había completado. La mezcla de reacción después se inactivó con 10 ml de agua y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un embudo de separación. La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío para dar 6,0082 g del producto bruto en forma de un aceite incoloro que se purificó mediante Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 1:0 a 5:1 en 10 VC; después 5/1 durante 5 VC; después de 5/1 a 1/1 en 5 VC; columna de sílice SNAP de 100 g). Se recogieron dos fracciones del compuesto del título: 1,70 g de un aceite incoloro (pureza: 93%) y 3,70 g de un aceite incoloro (pureza: 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 (1 H, t), 7,04 - 7,08 (1 H, m), 6,96 - 7,01 (1 H, m), 6,91 - 6,96 (1 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,75 (2 H, s), 3,50 (3 H, s), 0,92 - 1,02 (9 H, m), 0,12 (6 H, s). UPLC-MS_ipqc: 1,49 min, 281 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 104

1-(2-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-[(metiloxi)metil]oxi)fenil]-1-propanol



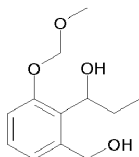
- 25 Con barrido de argón, en un matraz de fondo redondo de 2 bocas, de 100 ml, equipado con un refrigerante de reflujo (tratado con llama durante 5 minutos a vacío y después 3 ciclos de Ar/vacío) se disolvió (1,1-dimetiletil)(dimetil){[(3-[(metiloxi)metil]oxi)fenil]metil]oxi}silano (compuesto intermedio 103, 0,2 g) en hexano (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota solución de BuLi 1,6 M/hexano (0,487 ml, 0,779 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas agitando en estas condiciones, se añadió propanal (0,061 ml, 0,850 mmol) a la mezcla de reacción amarillo claro a 0°C. Después de 1 h 30 min, la reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 M hasta pH ~ 2 y se diluyó con 25 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío dando el producto bruto en forma de un aceite verde/gris que se purificó mediante Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 1:0 a 5:1 en 5 VC; después 5/1 durante 5 VC; después de 5/1 a 3/1 en 5 VC; después 3/1 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 10 g). Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (132,1 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (1 H, t), 7,02 - 7,12 (2 H, m), 5,26 (1 H, d), 5,25 (1 H, d), 4,78 - 4,89 (2 H, m), 4,75 (1 H, d), 3,63 (1 H, d), 3,51 (3 H, s), 1,89 - 2,06 (1 H, m), 1,74 - 1,88 (1 H, m), 1,02 (3 H, t), 0,94 (9 H, s), 0,12 (3 H, s), 0,10 (3 H, s). UPLC-MS_ipqc: 1,45 min, 363 [M+Na]⁺.

40

Compuesto intermedio 105

1-(2-(hidroximetil)-6-(((metiloxi)metil)oxi)fenil)-1-propanol

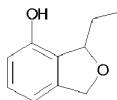


5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 1-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-6-
 11[(metiloxi)metil]oxi)fenil)-1-propanol (compuesto intermedio 104, 132,1 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) para dar una
 solución amarillo pálido. Se añadió solución de TBAF 1 M/THF (0,388 ml, 0,388 mmol). La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se había completado. La mezcla de
 10 reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por
 Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 3:1 a 2:1 en 10 VC; después 2/1 durante 5 VC; después de
 2:1 a 2:1 en 5 VC; después 1:1 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 25 g). Las fracciones recogidas dieron un
 residuo que se purificó de nuevo en las mismas condiciones para dar el compuesto del título en forma de un aceite
 amarillo pálido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 - 7,24 (1 H, m), 7,10 (1 H, dd), 7,02 (1 H, dd), 5,23 (2 H, dd), 5,08 (1 H, dd),
 4,81 (1 H, d), 4,61 (1 H, d), 3,50 (3 H, s), 2,41 - 3,05 (2 H, m), 1,91 - 2,07 (1 H, m), 1,82 (1 H, s), 1,00 (3 H, t). UPLC-
 MS_{ipqc}: 0,70 min, 249 [M+Na]⁺.

Compuesto intermedio 106

3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol

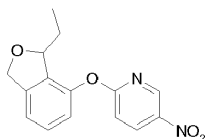


20 Con barrido de argón, en un vial de 8 ml se disolvió 1-(2-(hidroximetil)-6-(((metiloxi)metil)oxi)fenil)-1propanol
 (compuesto intermedio 105, 99 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de
 reacción se enfrió a 0°C. En esas condiciones, se añadió una solución de BuLi en hexano (1,6 M, 0,246 ml, 0,394
 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo
 (75 mg, 0,394 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a esta temperatura. Después de 1 hora, se añadió BuLi adicional
 25 en hexano (1,6 M, 0,246 ml, 0,394 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después a
 temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con 2 ml de
 ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con 5 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador
 de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que
 se disolvió en metanol (3,00 ml). Se le añadió HCl (0,788 ml, 1,575 mmol). La mezcla de reacción obtenida se
 30 calentó a 80°C y se agitó. Después de 30 minutos, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se
 inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 25 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho
 separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo
 pálido que se purificó por Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 1:0 a 3:1 en 10 VC; después 3/1
 durante 5 VC; después de 3/1 a 1/1 en 5 VC; después 1:1 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 10 g). Las
 fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (49,7 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,14 (1 H, t), 6,79 (1 H, d), 6,64 (1 H, d), 5,51 (1 H, s ancho), 5,37 - 5,45 (1 H, m),
 5,16 (1 H, dd), 5,07 (1 H, d), 1,99 - 2,15 (1 H, m), 1,78 - 1,92 (1 H, m), 0,91 - 1,00 (3 H, m). UPLC-MS_{ipqc}: 0,77
 min, 163 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 107

2-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina



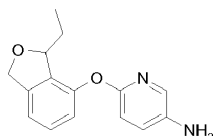
40 En un vial de microondas de 0,5-2,0 ml se disolvió el 3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio
 106, 49,7 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron 2-cloro-5-
 nitropiridina (48,0 mg, 0,303 mmol) y carbonato potásico (125 mg, 0,908 mmol). El recipiente de reacción se cerró
 herméticamente y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la

reacción se había completado. La mezcla de reacción después se inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 25 ml de Et₂O. La fase acuosa se extrajo con 3x10 ml de Et₂O. Las fases orgánicas recogidas se pasaron por un cartucho separador de fases y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (97,6 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,05 (1 H, d), 8,51 (1 H, dd), 7,37 (1 H, t), 7,16 (1 H, d), 7,06 (1 H, d), 7,02 (1 H, d), 5,16 - 5,25 (2 H, m), 5,13 (1 H, d), 1,77 -1,90 (1 H, m), 1,60 - 1,72 (1 H, m), 0,82 - 0,91 (3 H, m). UPLC_B: 0,90 min, 287 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 108

6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina

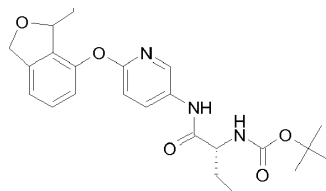


10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 2-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 107, 97,6 mg) en etanol (10 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron Pd/C (26,1 mg, 0,245 mmol) e hidrazina hidrato (12,29 mg, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después de 45 minutos, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó a vacío dando el producto bruto que se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 15 ml de metanol seguido de 15 ml de una solución de amoníaco 2 M en metanol. El eluato de amoníaco se evaporó a vacío y no dio nada. Después se evaporó el eluato de metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,24 (1 H, t), 7,09 (1 H, dd), 6,99 (1 H, d), 6,87 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 5,21 - 5,29 (1 H, m), 5,17 (1 H, dd), 5,09 (1 H, d), 3,57 (2 H, s ancho), 1,88 - 2,04 (1 H, m), 1,68 - 1,82 (1 H, m), 0,89 (3 H, t). UPLC_B: 0,71 min, 257 [M+H]⁺.

20 Compuesto intermedio 109

{(1R)-1-[[{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino}carbonil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

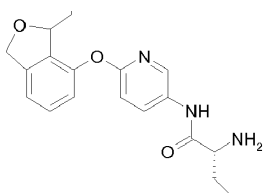


25 En un vial de 8 ml se disolvió 6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 108, 10 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron DIPEA (10,22 μl, 0,059 mmol), ácido (2R)-2-[[{1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]butanoico (9,52 mg, 0,047 mmol) y, finalmente, TBTU (15,03 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C. Después de agitar durante la noche, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo que se purificó por Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 2:1 a 1:1 en 10 VC; después 2/1 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 10 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (12,7 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,40 (1 H, s ancho), 8,15 - 8,18 (1 H, m), 8,08 - 8,14 (1 H, m), 7,30 (1 H, t), 7,05 (1 H, d), 6,95 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 5,20 - 5,26 (1 H, m), 5,17 (1 H, dd), 5,10 (1 H, d), 4,99 (1 H, s ancho), 4,05 - 4,19 (1 H, m), 1,82 - 2,08 (2 H, m), 1,64 - 1,79 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,03 (3 H, t), 0,88 (3 H, t). UPLC_B: 0,91 min, 442 [M+H]⁺.

35 Compuesto intermedio 110

(2R)-2-amino-N-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]butanamida

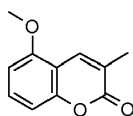


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió {(1R)-1-[[6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 109, 12,7 mg) en diclorometano (3 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el producto bruto que se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 15 ml de MeOH seguido de 15 ml de una solución de amoniaco en MeOH (2 M). El eluato de amoniaco se evaporó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (9,0 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,59 (1 H, s ancho), 8,18 - 8,28 (2 H, m), 7,30 (1 H, t), 7,05 (1 H, d), 6,95 (1 H, d), 6,90 (1 H, d), 5,21 - 5,26 (1 H, m), 5,18 (1 H, dd), 5,10 (1 H, d), 3,50 (1 H, dd), 1,79 - 2,07 (4 H, m), 1,62 - 1,78 (2 H, m), 1,04 (3 H, t), 0,88 (3 H, t); UPLC_B: 0,72 min, 342 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 111

3-metil-5-(metiloxil-2H-cromen-2-ona

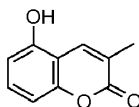


A una solución de 2-hidroxi-6-(metiloxi)benzaldehído (3 g, 19,72 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (30 ml), se añadieron anhídrido propanoico (12,98 ml, 101 mmol) y K₂CO₃ (3,00 g, 21,69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. A esta temperatura se añadió agua (0,036 ml, 1,972 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C y se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción después se inactivó con 60 ml de agua. Se formó un precipitado y el material bruto se filtró, el sólido se disolvió en DCM/agua y las dos fases se separaron a través de un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,25 g, 85% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,91 (1H, s), 7,37 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,71 (1H, d), 3,94 (3H, s), 2,22 (3H, s); UPLC_ipqc: 0,95 min, 191 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 112

5-hidroxi-3-metil-2H-cromen-2-ona

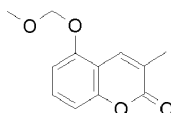


A una solución de 3-metil-5-(metiloxi)-2H-cromen-2-ona (compuesto intermedio 111, 2,5 g) en diclorometano seco (45 ml) enfriada a 0°C se añadió BBr₃ (39,4 ml, 39,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción después se enfrió a 0°C y se inactivó con hielo. La mezcla obtenida se diluyó con éter dietílico y las dos fases obtenidas se separaron mediante un embudo de separación. La fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (2,225 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,92 (1H, s), 7,30 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,54 (1H, s), 2,26 (3H, s); UPLC_ipqc: 0,70 min, 177 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 113

3-metil-5-[(metiloxi)metil]oxi-2H-cromen-2-ona

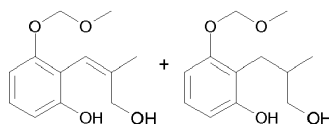


A una solución de 5-hidroxi-3-metil-2H-cromen-2-ona (compuesto intermedio 112, 2,225 g) en N,N-Dimetilformamida seca (60 ml) enfriada a 0°C se añadió hidruro sódico (al 60%, 0,532 g, 13,89 mmol) seguido de la adición de cloro(metiloxi)metano (1,919 ml, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se inactivó por la adición de una solución saturada de NH₄Cl, el producto se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, con un gradiente de ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,15 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,94 (1H, s), 7,38 (1H, t), 6,93 - 7,05 (2H, m), 5,33 (2H, s), 3,55 (3H, s), 2,26 (3H, s); UPLC_ipqc: 0,94 min, 221 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 114

5 mezcla 3:1 de 2-[3-hidroxi-2-metil-1-propen-1-il]-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol y 2-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol



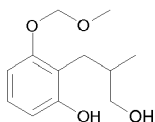
10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 3-metil-5-[[metiloxi]metil]oxi]-2H-cromen-2-ona (compuesto intermedio 113, 461,1 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota una solución de LiAlH₄ (1 M/THF, 4,19 ml, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de ácido clorhídrico (2 M) y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar una mezcla 3:1 de 2-[3-hidroxi-2-metil-1-propen-1-il]-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol y 2-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol (548 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del componente mayoritario de la mezcla δ ppm 7,11 (1 H, t), 6,67 (1 H, d), 6,63 (1 H, d), 6,08 - 6,16 (1 H, m), 5,81 (1 H, s ancho), 5,15 (2 H, s), 4,74 (1 H, s ancho), 4,00 (2 H, s), 3,47 (3 H, s), 2,08 (3 H, d); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del componente minoritario de la mezcla δ ppm 7,05 (1 H, t), 6,97 (1 H, s ancho), 6,66 (1 H, d), 6,58 (1 H, d), 5,19 (2 H, s), 3,51 - 3,59 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 3,41 - 3,49 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd), 2,66 (1 H, dd), 2,13 (1 H, s ancho), 1,94 - 2,07 (1 H, m), 1,09 (3 H, d); UPLC-MS_ipqc: componente mayoritario de la mezcla: 0,70 min, 223 [M-H]⁻; componente minoritario de la mezcla: 0,78 min, 225 [M-H]⁻.

20

Compuesto intermedio 115

2-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol



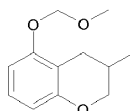
25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió una mezcla 3:1 de 2-[3-hidroxi-2-metil-1-propen-1-il]-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol y 2-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol (compuesto intermedio 114, 548 mg) en metanol (10 ml) para dar una solución incolora. Se llevaron a cabo tres ciclos de vacío/N₂ y después se añadió Pd/C (129 mg, 0,122 mmol) a la mezcla de reacción. Se llevaron a cabo de nuevo 3 ciclos de vacío/N₂ antes de 3 ciclos de vacío/H₂. Finalmente, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (sin presión). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h 30 min, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó a vacío dando el producto bruto que se purificó en el sistema Biotage SP1 con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 1:0 a 5:1 en 10 VC; después 5/1 durante 5 VC; después de 5/1 a 3/1 en 5 VC; después 3/1 durante 5 VC; después de 3/1 a 1/1 en 5 VC; después 1:1 durante 5 VC (columna de sílice SNAP de 25 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

30

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,05 (1 H, t), 6,97 (1 H, s ancho), 6,66 (1 H, d), 6,58 (1 H, d), 5,19 (2 H, s), 3,51 - 3,59 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 3,41 - 3,49 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd), 2,66 (1 H, dd), 2,13 (1 H, s ancho), 1,94 - 2,07 (1 H, m), 1,09 (3 H, d). UPLC-MS_ipqc: 0,79 min, 225 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 116

3-metil-5-[[metiloxi]metil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromeno



40

45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml en atmósfera de argón, se disolvió 2-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[[metiloxi]metil]oxi]fenol (compuesto intermedio 115, 377,9 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TEA (0,409 ml, 2,93 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,124 ml, 1,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 45 minutos, se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,124 ml, 1,591 mmol). Después de 45 minutos adicionales,

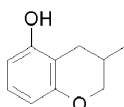
ES 2 560 304 T3

se añadió 2-metil-2-propanolato potásico (422 mg, 3,76 mmol). Después de 15 minutos de la última adición, se añadió 2-metil-2-propanolato potásico adicional (422 mg, 3,76 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se había completado. Después, la reacción se inactivó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, hasta pH ~ 2 con ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con 25 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,04 (1 H, t), 6,63 (1 H, d), 6,53 (1 H, d), 5,21 (2 H, s), 4,13 - 4,19 (1 H, m), 3,60 - 3,71 (1 H, m), 3,50 (3 H, s), 2,84 - 2,95 (1 H, m), 2,19 - 2,30 (1 H, m), 2,04 - 2,18 (1 H, m), 1,08 (3 H, d); UPLC-MS_ipqc: 1,16 min, 209 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 117

10 3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ol

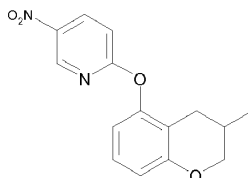


En un vial de 8 ml se disolvió 3-metil-5-[[(metiloxi)metil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromeno (compuesto intermedio 116, 103,6 mg) en metanol (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió una solución de HCl 2 M/H₂O (0,224 ml, 0,448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C. Después de 2 h 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 1:0 a 5:1 en 10 VC; después 5/1 durante 5 VC; después de 5/1 a 3/1 en 5 VC; (columna de sílice SNAP de 10 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53,0 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,96 (1 H, t), 6,46 (1 H, d), 6,35 (1 H, dd), 4,79 (1 H, s), 4,10 - 4,22 (1 H, m), 3,61 - 3,73 (1 H, m), 2,78 - 2,90 (1 H, m), 2,19 - 2,30 (1 H, m), 2,16 (1 H, d), 1,09 (3 H, d). UPLC-MS_ipqc: 0,90 min, 165 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 118

2-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-nitropiridina

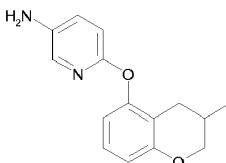


25 En un vial de microondas, se disolvieron 3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ol (compuesto intermedio 117, 53 mg), carbonato potásico (134 mg, 0,968 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (51,2 mg, 0,323 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) para dar una solución marrón claro. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 10 ml de Et₂O. Las fases se separaron por un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con 3x10 ml de Et₂O. Las fases orgánicas recogidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (181 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,06 (1 H, d), 8,48 (1 H, dd), 7,17 (1 H, t), 7,02 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 6,66 (1 H, dd), 4,16 - 4,24 (1 H, m), 3,63 - 3,75 (1 H, m), 2,62 - 2,74 (1 H, m), 2,04 - 2,18 (2 H, m), 1,00 (3 H, d). UPLC_B: 0,95 min, 287 [M+H]⁺.

35 Compuesto intermedio 119

6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinamina



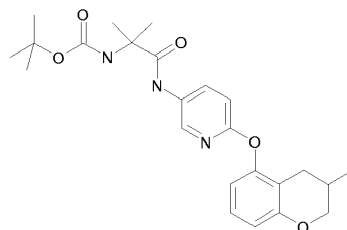
40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 2-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 118, 181 mg) en etanol (10 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron Pd/C (33,0 mg, 0,031 mmol) e hidrazina hidrato (0,030 ml, 0,310 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (131,4 mg).

ES 2 560 304 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,02 - 7,13 (2 H, m), 6,72 (1 H, d), 6,65 (1 H, d), 6,51 (1 H, dd), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 3,67 (1 H, s), 3,52 (2 H, s ancho), 2,81 - 2,89 (1 H, m), 2,16 - 2,25 (1 H, m), 2,05 - 2,16 (1 H, m), 1,02 (3 H, d). UPLC_B: 0,75 min, 257 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 120

- 5 [1,1-dimetil-2-((6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil)amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

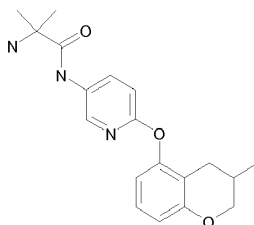


- 10 En un vial de 8 ml se disolvió 6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 119, 131,4 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) to para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron DIPEA (0,215 ml, 1,230 mmol), N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (188 mg, 0,923 mmol) y HATU (351 mg, 0,923 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 3:1 a 1:2 en 15 VC; después 1:2 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 25 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de un sólido blanco (104,0 mg).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (1 H, s ancho), 8,29 (1 H, s ancho), 7,97 - 8,13 (1 H, m), 7,08 (1 H, t), 7,00 (1 H, s ancho), 6,93 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,53 (1 H, dd), 4,08 - 4,17 (1 H, m), 3,62 (1 H, dd), 2,58 - 2,71 (1 H, m), 1,92 - 2,13 (2 H, m), 1,36 (15 H, s ancho), 0,93 (3 H, d). UPLC_B: 0,91 min, 442 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 121

2-metil-N1-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}alaninamida

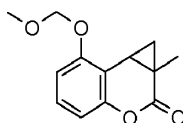


- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió [1,1-dimetil-2-((6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil)amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 120, 104,0 mg) en diclorometano (6 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 2 h 30 min, la mezcla se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se cargó en un cartucho de SCX de 5 g. Después se hizo un barrido con 40 ml de metanol seguido de 40 ml de una solución de amoniaco 2 M en metanol. El eluato de amoniaco se evaporó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (72,6 mg).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,90 (1 H, s ancho), 8,17 - 8,26 (2 H, m), 7,10 (1 H, t), 6,84 (1 H, d), 6,70 (1 H, d), 6,56 - 6,62 (1 H, m), 4,12 - 4,22 (1 H, m), 3,67 (1 H, t), 2,70 - 2,85 (1 H, m), 2,13 (2 H, s), 1,47 (6 H, s), 1,00 (3 H, d), NH₂ ausente. UPLC_B: 0,78 min, 342 [M+H]⁺.

30 Compuesto intermedio 122

1a-metil-7-[[[(metiloxi)metil]oxi]-1a,7b-dihidrociclopropa[c]cromen-2(1H)-ona



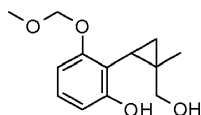
- 35 A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,52 g, 20,55 mmol) en dimetilsulfóxido secó (50 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico solo (al 60%, 0,822 g, 20,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir 3-metil-5-[[[(metiloxi)metil]oxi]-2H-cromen-2-ona (compuesto intermedio 113, 1,81 g) disuelto en 15 ml de DMSO. La mezcla de reacción se volvió amarilla y se calentó y agitó a 100°C durante 4 h. Después la reacción se trató por la adición de una solución

saturada de NH_4Cl , y se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, con un gradiente de ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (360 mg).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,10 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,26 (2H, s), 3,53 (3H, s), 2,71 (1H, dd), 1,58 (1H, dd), 1,44 (3H, s), 1,08 (1H, t); UPLC_ipqc: 0,96 min, 235 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 123

2-[2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil]-3-[(metiloxi)metil]oxi}fenol

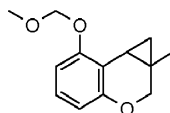


- 10 A una solución de 1a-metil-7-[(metiloxi)metil]oxi}-1a,7b-dihidrociclopropa[c]cromen-2(1H)-ona (compuesto intermedio 122, 360 mg) en tetrahidrofurano seco (15 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 1,537 ml, 1,537 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Después la reacción se diluyó con THF (20 ml) y se inactivó con la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (10 eq) dejando la mezcla con agitación durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se seco sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 5/1 a ciclohexano/acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (307 mg).

- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,40 (1H, s ancho), 7,06 (1H, t), 6,67 (1H, d), 6,59 (1H, d), 5,12 - 5,27 (2H, m), 3,57 - 3,68 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,42 - 3,51 (1H, m), 2,98 (1H, d), 1,54 (1H, dd), 1,41 (3H, s), 1,05 (1H, dd), 0,86 (1H, dd); UPLC_ipqc: 0,73 min, 237 [M-H] $^+$.

20 Compuesto intermedio 124

1a-metil-7-[(metiloxi)metil]oxi}-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno

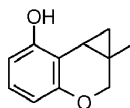


- 25 A una solución de 2-[2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil]-3-[(metiloxi)metil]oxi}fenol (compuesto intermedio 123, 307 mg) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadieron trifetilfosfina (338 mg, 1,288 mmol) y (*E*)-1,2-diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) (261 mg, 1,288 mmol). La reacción se volvió amarilla y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después el disolvente se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (280 mg).

- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,97 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,53 (1H, d), 5,15 - 5,30 (2H, m), 4,17 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,54 (3H, s), 2,15 (1H, dd), 1,27 (3H, s), 1,20 (1H, t), 0,94 (1H, dd); UPLC_ipqc: 1,15 min, 221 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 125

1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-ol



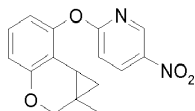
- 35 A una solución de 1a-metil-7-[(metiloxi)metil]oxi}-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno (compuesto intermedio 124, 280 mg) en metanol (16 ml) se añadió una solución acuosa 2,0 M de HCl (1,271 ml, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la reacción todavía mostraba algo de material de partida sin reaccionar, por lo tanto, se añadió más HCl 2,0 M (2 eq.) y se continuó agitando a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción después se inactivó con agua y se diluyó y extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (192 mg).

- 40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,91 (1H, t), 6,40 - 6,53 (2H, m), 5,00 (1H, s), 4,18 (1H, d), 3,72 (1H, d), 2,00 (1H, dd), 1,29 (3H, s), 1,20 (1H, t), 0,98 (1H, dd); UPLC_ipqc: 0,91 min, 177 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 126

2-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-5-nitropiridina



5

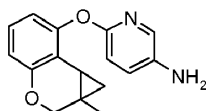
A una solución de 1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-ol (compuesto intermedio 125, 190 mg) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (447 mg, 3,23 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (171 mg, 1,078 mmol) para dar una solución marrón claro. La reacción se calentó a 110°C durante 1 hora, después se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (250 mg).

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,12 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,75 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 3,74 (1H, d), 1,73 (1H, dd), 1,23 (1H, t), 1,21 (3H, s), 0,85 (1H, dd); UPLC_ipqc: 1,21 min, 299 [M+H] $^+$.

15 Compuesto intermedio 127

6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinamina



20

25

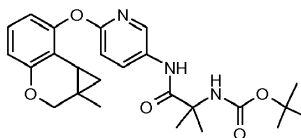
A una solución de 2-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 126, 250 mg) en tetrahidrofurano (6 ml)/agua (3 ml) se añadieron hierro (234 mg, 4,19 mmol) y cloruro amónico (224 mg, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la UPLC mostró la formación parcial del compuesto objetivo con algo de hidroxilamina intermedia, por lo tanto se añadieron 3 equivalentes adicionales de cloruro amónico y hierro, y la reacción se dejó agitando durante otras 5 horas. El hierro después se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite y la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 8/2 a ciclohexano/acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (150 mg).

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,75 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 6,99 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,17 (1H, d), 3,70 (1H, d), 3,50 (2H, s ancho), 2,00 (1H, dd), 1,17 - 1,23 (4H, m), 0,85 (1H, dd); UPLC_ipqc: 0,88 min, 269 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 128

[1,1-dimetil-2-({6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



35

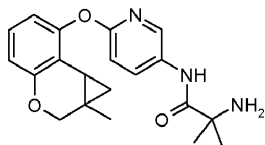
40

A una solución de 6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 127, 150 mg) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron DIPEA (0,352 ml, 2,013 mmol), N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (307 mg, 1,509 mmol) y HATU (574 mg, 1,509 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2,5 horas. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 8/2 a ciclohexano/acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (135 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,17 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,03 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,69 (2 H, t), 5,86 (1H, s ancho), 4,89 (1H, s ancho), 4,18 (1H, d), 3,71 (1 H, d), 1,90 (1 H, dd), 1,60 (6H, s), 1,45 (9H, s), 1,15 - 1,23 (4H, m), 0,84 (1 H, dd); UPLC_ipqc: 1,18 min, 454 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 129

5 2-metil-N¹-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}alaninamida

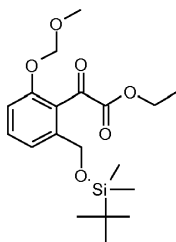


10 A una solución de [1,1-dimetil-2-({6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 128, 135 mg, 0,298 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (5 ml, 64,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a 8. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, usado como estaba sin más purificación (105 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,94 (1H, s ancho), 8,19 - 8,30 (2H, m), 7,03 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,71 (1H, d), 1,91 (1H, dd), 1,72 (2H, s ancho), 1,48 (6H, s), 1,15 - 1,23 (4H, m), 0,84 (1H, dd); UPLC_ipqc: 0,76 min, 354 [M+1]⁺.

Compuesto intermedio 130

(2-(((1,1-dimetiletilo)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)(oxo)acetato de etilo

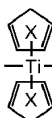


20 A una solución de (1,1-dimetiletilo)(dimetil)3-(((metiloxi)metil]oxi)fenil]metil]oxi]silano (compuesto intermedio 103, 3 g) en n-hexano seco (30 ml) se añadió una solución de BuLi en hexano (1,6 M, 7,63 ml, 12,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió (mediante cánula) a una solución de cloro(oxo)acetato de etilo (1,780 ml, 15,93 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78°C. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,67 g).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,15 (1H, d), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, s), 4,27 (2H, q), 3,34 (3H, s), 1,27 (3H, t), 0,86 (9H, s), 0,05 (6H, s).

30 Compuesto intermedio 131

Dimetiltitanoceno

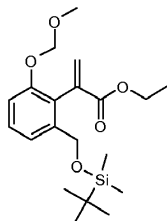


35 A una suspensión de diclorotitanoceno (8,3 g, 33,3 mmol) en tolueno seco (100 ml) a -10°C se añadió lentamente una solución de metil-litio en Et₂O (1,6 M, 47,3 ml, 76 mmol) (20 minutos) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió (mediante cánula) una solución de cloruro amónico (1,2 g) en agua (24 ml) enfriada a -10°C. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con agua fría (3x20 ml) y salmuera (1x20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida hasta 60 ml que contenían dimetiltitanoceno al 9% en p/p (5,04 g, 24 mmol) en tolueno.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,10 (10H, s), -0,11 (6H, s).

Compuesto intermedio 132

2-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)-2-propenoato de etilo



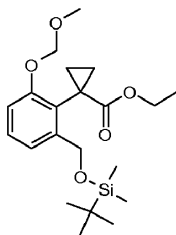
- 5 A una solución de 2-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)(oxo)acetato de etilo (compuesto intermedio 130, 1,4 g) en tolueno seco (8 ml) se añadió dimetiltitanoceno al 9% en p/p en tolueno (compuesto intermedio 131, 30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 90°C. Después de enfriar la reacción se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (865 mg).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,46 (1H, d), 5,74 (1H, d), 5,12 (2H, s), 4,54 (2H, s), 4,12 (2H, q), 3,32 (3H, s), 1,16 (3H, t), 0,88 (9H, s), 0,04 (6H, s); UPLC_ipqc: 1,54 min, 381 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 133

- 15 1-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo



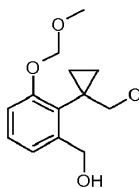
- A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (816 mg, 3,71 mmol) en dimetilsulfóxido seco (10 ml) se añadió dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (140 mg, 3,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)-2-propenoato de etilo (compuesto intermedio 132, 830 mg) en sulfóxido de dimetilo seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con hielo, se diluyó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x15 ml) y salmuera (1x20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (780 mg).

20

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, 65°C): δ ppm 7,25 (1H, t), 7,12 (1H, d), 6,98 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,78 (2H, s ancho), 4,01 (2H, q), 3,41 (3H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,13-1,21 (2H, m), 1,08 (3H, t), 0,94 (9H, s), 0,11 (6H, s); UPLC_ipqc: 1,57 min, 395 [M+H]⁺.

- 30 Compuesto intermedio 134

(2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)metanol



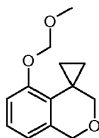
A una solución de 1-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-6-(((metiloxi)metil]oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 133, 780 mg) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0°C, se añadió lentamente una solución

de LiAlH₄ en THF (1 M, 2,076 ml, 2,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). El sólido se separó por filtración y separaron dos fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron para dar el alcohol intermedio en forma de un aceite incoloro. Se disolvió en tetrahidrofurano seco (20,00 ml) y se añadió lentamente solución de TBAF 1 M en THF (2,076 ml, 2,076 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo de 7:3 a 3:7 como eluyentes. Esto dio el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido cristalino blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,16 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,92 (1H, d), 5,17-5,24 (2H, m), 5,00 (1H, t), 4,67-4,74 (3H, m), 3,65-3,76 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,11-3,21 (1H, m), 0,83-0,94 (2H, m), 0,65-0,77 (1H, m), 0,51-0,61 (1H, m).

15 Compuesto intermedio 135

5-[[metiloxi]metil]oxi]-1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropano]



A una solución de (2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-[[metiloxi]metil]oxi)fenil)metanol (compuesto intermedio 134, 450 mg) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 0°C, se añadió lentamente una solución de BuLi en hexano (1,6 M, 1,180 ml, 1,889 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente una solución de cloruro de tosilo (360 mg, 1,889 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C. Se añadió un segundo equivalente de una solución de BuLi en hexano (1,6 M, 1,180 ml, 1,889 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 8:2 como eluyentes. Esto dio el compuesto del título 5-[[metiloxi]metil]oxi]-1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropano] en forma de un aceite incoloro (385 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,04 (1H, t), 6,83 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,11 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,49 (2H, s), 3,37 (3H, s), 1,64-1,70 (2H, m), 0,56-0,61 (2H, m).

Compuesto intermedio 136

1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropano]-5-ol

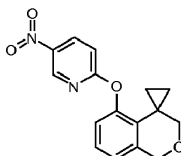


A una solución de 5-[[metiloxi]metil]oxi]-1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropano] (compuesto intermedio 135, 380 mg) en metanol (10 ml) se añadió HCl al 10% en agua (1,048 ml, 3,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Los disolventes combinados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100:0 a 8:2. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (260 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (1H, s), 6,88 (1H, t), 6,56 (1H, d), 6,47 (1H, d), 4,71 (2H, s), 3,47 (2H, s), 1,69-1,74 (2H, m), 0,47-0,52 (2H, m).

Compuesto intermedio 137

5-nitro-2-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropano]-5-iloxi)piridina

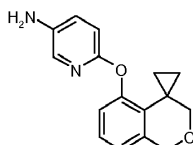


5 A una solución de 1H-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-ol (compuesto intermedio 136, 150 mg) en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) se añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,277 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (148 mg, 0,936 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 110°C. Después de enfriar, la reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera helada (2x10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100:0 a 7:3. Esto dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (240 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (1H, d), 8,64 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,86 (2H, s), 3,53 (2H, s), 1,23-1,27 (2H, m), 0,63-0,68 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,08 min, 299 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 138

6-(1H-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinamina

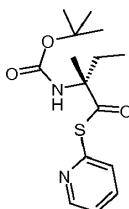


15 A una solución de 5-nitro-2-(1H-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)piridina (compuesto intermedio 137, 238 mg) en tetrahidrofurano (10 ml)/agua (5 ml) se añadieron hierro (223 mg, 3,99 mmol) y después cloruro amónico (213 mg, 3,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo de 7:3 a 3:7 como eluyentes. Esto dio el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,04 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, d), 5,06 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 3,53 (2H, s), 1,49-1,53 (2H, m), 0,58-0,62 (2H, m).

Compuesto intermedio 139

25 (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo



30 A una solución de N-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-D-isovalina (100 mg, 0,460 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (10 ml) se añadieron 2,2'-ditiodipiridina (254 mg, 1,151 mmol) y trifenilfosfina (302 mg, 1,151 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El THF se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna de 25 g dando el compuesto del título (78 mg, 0,251 mmol) en forma de un sólido blanco.

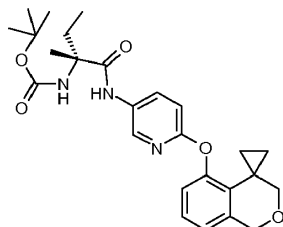
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (1H, d), 7,87 (1H, t), 7,70 (1H, s ancho), 7,51 (1H, d), 7,41 (t, 1H), 2,02-1,84 (1H, m), 1,74-1,60 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,33 (3H, s), 0,81 (3H, t).

UPLC_ipqc: 1,01 min, 311 [M+H]⁺.

35

Compuesto intermedio 140

[(1*R*)-1-metil-1-({[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

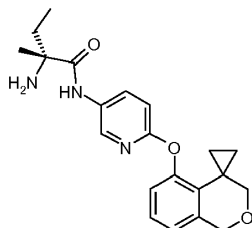


- 5 A una solución de 6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 138, mg, 0,242 mmol) en tolueno seco (4 ml) se añadió (2*R*)-2-({[1,1-dimetiletil]oxi}carbonil)amino)-2-metilbutanoato de *S*-2-piridinilo (compuesto intermedio 139, 75 mg, 0,242 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 150°C. Después de enfriar, se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 9:1 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (64 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,63 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s ancho), 8,01-8,16 (1H, m), 7,11 (1H, t), 6,87-6,95 (3H, m), 6,69 (1H, d), 4,83 (2H, s), 3,53 (2H, s), 1,70-1,90 (2H, m), 1,26-1,47 (14H, m), 0,78 (3H, t), 0,58-0,65 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,14 min, 468 [M+H]⁺.

15 Compuesto intermedio 141

*N*¹-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-*D*-isovalinamida

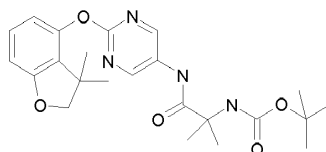


- 20 A una solución de [(1*R*)-1-metil-1-({[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 140, 62 mg) en diclorometano seco (6 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y diclorometano/metanol como eluyentes de 99:1 a 95:5. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 86% de rendimiento).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,40 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,11 (1H, t), ,94 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,84 (2H, s), 3,53 (2H, s), 1,66-1,78 (1H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,37-1,42 (2H, m), 1,24 (3H, s), 0,83 (3H, t), 0,59-0,64 (2H, m); UPLC_ipqc: 0,69 min, 368 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 142

- 30 [2-({[2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



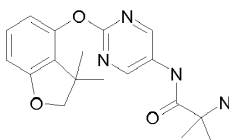
- 35 A una solución de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metilalanina (59,2 mg, 0,292 mmol) se añadieron DIPEA (0,068 ml, 0,389 mmol) y después HATU (111 mg, 0,292 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a., después se añadió 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 65, 50 mg, 0,194 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50°C. La reacción se inactivó con salmuera (1

ml), se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido blanco.

5 UPLC: 0,75 min, 443 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 143

N1-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2-metilalaninamida



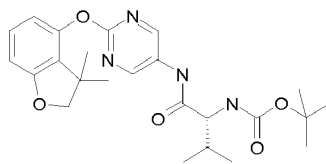
10 A una solución de [2-({2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 142, 30 mg, 0,068 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1,6 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y después el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8-9. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

15 un sólido blanco.

UPLC: 0,51 min, 343 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 144

{{(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2-metilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

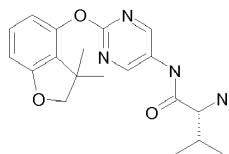


20 A una solución de Boc-D-Valina (63,3 mg, 0,292 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadieron DIPEA (0,068 ml, 0,389 mmol) y después HATU (111 mg, 0,292 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a., después se añadió 2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 65, 50 mg, 0,194 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 50°C. La reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente dando el compuesto del título {{(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2-etilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (55 mg, 0,120 mmol, 62,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

25 el compuesto del título {{(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2-etilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (55 mg, 0,120 mmol, 62,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

30 Compuesto intermedio de referencia 145

(2R)-2-amino-N-[2-[(3,3-dimetil-2H-benzofurano-4-il)oxi]pirimidin-5-il]-3-metil-butanamida

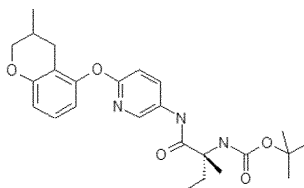


35 A una solución de {(1R)-1-[(2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}amino)carbonil]-2-metilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 144, 52 mg, 0,114 mmol) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y después el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8-9. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido blanco.

40 UPLC: 0,53 min, 357 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 146

N-[(1R)-1-metil-1-[[6-(3-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo

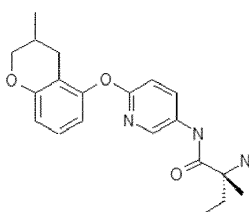


5 En un vial de 8 ml se disolvieron 6-[[3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 119, 82,4 mg, 0,0305 mmol), ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-butanoico (59,7 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,458 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadió HATU (151 mg, 0,397 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título (55,8 mg) en forma de sólido blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 - 8,16 (2H, m), 7,10 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,13 (1H, s ancho), 4,90 (1H, s ancho), 4,12 - 4,22 (1H, m), 3,59 - 3,75 (1H, m), 2,59 - 2,92 (1H, m), 1,85 - 2,25 (3H, m), 1,69 - 1,84 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,45 (9H, s), 0,91 - 1,05 (6H, m). UPLC_{ipqc}: 1,22 min, 456 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 147

15 (2R)-2-amino-2-metil-N-[6-(3-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]butanamida

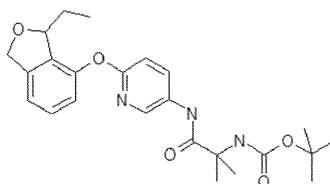


20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió N-[(1R)-1-metil-1-[[6-(3-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 146, 55,8 mg, 0,104 mmol) en diclorometano (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. La muestra se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 36 ml de MeOH seguido de 25 ml de una solución de amoniaco 2 M en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó a vacío dando el compuesto del título (32,9 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,88 (1H, s ancho), 8,14 - 8,28 (2H, m), 7,10 (1H, t), 6,83 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 4,12 - 4,21 (1H, m), 3,61 - 3,72 (1H, m), 2,72 - 2,84 (1H, m), 2,04 - 2,24 (2H, m), 1,92 - 2,04 (1H, m), 1,52 - 1,84 (6H, m), 1,00 (3H, d), 0,94 (3H, t). UPLC_{ipqc}: 0,76 min, 356 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 148

[2-{{6-[[3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



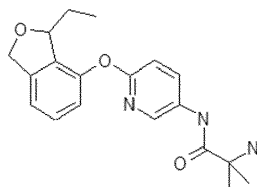
30 En un vial de 8 ml se disolvió 6-[[3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 108, 55 mg, 0,215 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron DIPEA (0,056 ml, 0,322 mmol), N-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (52,3 mg, 0,258 mmol) y TBTU (83 mg, 0,258 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron DIPEA (0,1 ml), N-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (105 mg) y TBTU (170 mg) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 10 horas

35 adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 2:1 a 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (36,5 mg) en forma de un sólido aceitoso incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 - 8,17

(2H, m), 7,30 (1H, t), 7,05 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,16 (1H, s ancho), 5,20-5,27 (1H, m), 5,17 (1H, dd), 5,10 (1H, d), 4,92 (1H, s ancho), 1,8 - 1,97 (1H, m), 1,66 - 1,78 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,45 (9H, s), 0,88 (3H, t). UPLC_B: 0,89 min, 442 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 149

5 N1-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida

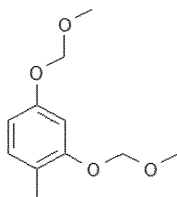


10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió [2-({6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 148, 36,5 mg, 0,066 mmol) en diclorometano (3 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 15 ml de MeOH seguido de 15 ml de una solución de amoniaco 2 M en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó a vacío dando el compuesto del título (17,2 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,91 (1H, s ancho), 8,26 (1 H, dd), 8,20 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,05 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,90 (1H, d), 5,21- 5,27 (1H, m), 5,17 (1H, dd), 5,10 (1H, d), 1,83 - 1,98 (1H, m), 1,68 - 1,79 (1H, m), 1,47 (6H, s), 0,88 (3H, t). UPLC_B: 0,74 min, 342 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 150

2,4-bis(metoximetoxi)-1-metil-benceno

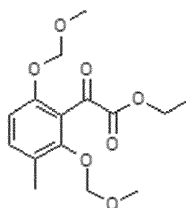


20 A una solución de 4-metilbenceno-1,3-diol (4 g, 32,26 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (30 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (3,87 g, 96,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadió rápidamente MOM-Cl (7,35 ml, 96,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con salmuera (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera helada (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (6,1 g, mmol) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt= 1,811 min; 213 [M+H]⁺.

30 Compuesto intermedio de referencia 151

2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]-2-oxo-acetato de etilo



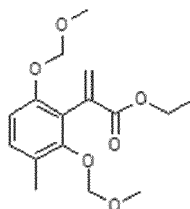
35 A una solución de 2,4-bis(metoximetoxi)-1-metil-benceno (compuesto intermedio 150, 5,5 g, 25,94 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a temperatura ambiente se añadió BuLi 1,6 M en hexano (19,45 ml, 31,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió (mediante cánula) a una solución de cloro(oxo)acetato de etilo (4,35 ml, 38,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml)

5 a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (20ml), se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (4,65 g).

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,865 min.

Compuesto intermedio de referencia 152

2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]prop-2-enoato de etilo

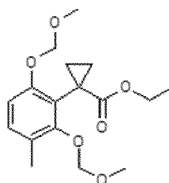


10 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,78 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 0°C se añadió lentamente una solución de KHMDS 0,5 M en tolueno (44,22 ml, 22,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente a una solución de 2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]-2-oxo-acetato de etilo (compuesto intermedio 151, 4,6g, 14,74 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2
15 horas a 0°C. La reacción se inactivó con agua (50ml), se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (3,8 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,930 min.

20 Compuesto intermedio de referencia 153

1-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo

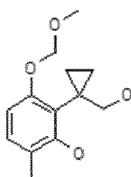


25 A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,4 g, 20 mmol) en dimetilsulfóxido seco (30 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,720 g, 18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una solución de 2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metilfenil]prop-2-enoato de etilo (compuesto intermedio 152, 3,5 g, 11,29 mmol) en dimetilsulfóxido seco (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (3,1 g) en forma de un aceite incoloro.
30

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,028 min.

Compuesto intermedio de referencia 154

2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(metoximetoxi)-6-metil-fenol



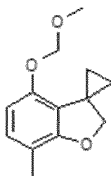
35

5 A una solución de 1-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 153, 300 mg, 0,93 mmol) en etanol (10 ml) se añadió HCl 6 N en agua (0,4 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Los disolventes combinados se separaron a presión reducida. El residuo se volvió a suspender en tolueno seco (10 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (80 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se añadió MOM-Cl (0,083 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó más durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml).
10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido blanco.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,690 min; 239 [M+H]⁺.

15 Compuesto intermedio de referencia 155

4-(metoximetoxi)-7-metil-espiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]

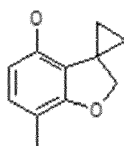


20 A una solución de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(metoximetoxi)-6-metil-fenol (compuesto intermedio 154, 65 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió trifenilfosfina (84 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta disolución completa de la PPh₃. Después se añadió gota a gota DIAD (0,056 ml, 0,285 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

25 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,024 min; 221 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 156

7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol

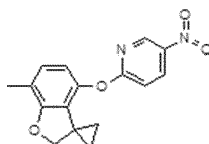


30 A una solución de 4-(metoximetoxi)-7-metil-espiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano] (compuesto intermedio 155, 38 mg, 0,17 mmol) en etanol (5 ml), se añadió HCl 6 N en agua (0,1 ml, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Los disolventes combinados se separaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (24 mg) en forma de un sólido naranja claro.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,02 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,06 (1H, d), 4,36 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,40-1,44 (2H, m), 0,77-0,82 (2H, m). ROESY (400 MHz, DMSO-d₆): correlación NOE entre el protón a 6,65 ppm y los protones (CH₃) a 2,02 ppm, correlación NOE entre el protón a 9,02 ppm y el protón a 6,06 ppm. LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,647 min; 177 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 157

40 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-piridina

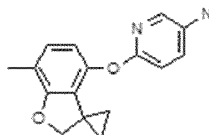


5 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 156, 176 mg, 1 mmol) en DMF seca (4 ml) se añadieron carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (158 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (270 mg) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa como material bruto sin más purificación.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,138 min; 299 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 158

6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina

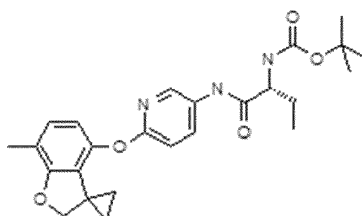


10 A una solución de 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-piridina (compuesto intermedio 157, 265 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (245 mg, 4,45 mmol) y después cloruro amónico (238 mg, 4,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (203 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,740 min; 269 [M+H]+.

20 Compuesto intermedio de referencia 159

N-[(1R)-1-[[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo

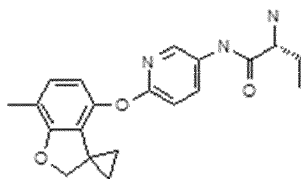


25 A una solución de ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (36 mg, 0,18 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron DIPEA (52 µl, 0,3 mmol) y después HATU (65 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. Después se añadió 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 158, 40 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyentes dando el compuesto del título (57 mg) en forma de un sólido blanco.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,190 min; 454 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 160

35 (2R)-2-amino-N-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]butanamida



A una solución de N-[(1R)-1-[[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 159, 55 mg) en DCM seco (3 ml) a 0°C, se

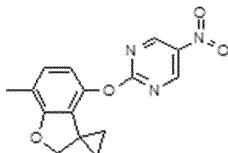
añadió lentamente TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se separaron a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (41 mg) en forma de un sólido blanco.

5

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,792 min; 354 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 161

2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-pirimidina



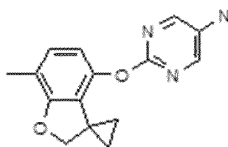
10 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 156, 176 mg, 1 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml) se añadieron carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y después 2-cloro-5-nitropirimidina (159 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (258 mg) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa como material bruto sin más purificación.

15

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,007 min; 300 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 162

2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-amina



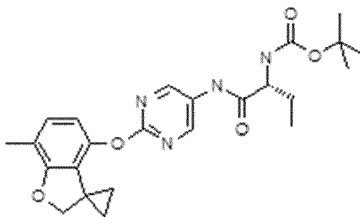
20 A una solución de 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-pirimidina (compuesto intermedio 161, 255 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (234 mg, 4,25 mmol) y después cloruro amónico (227 mg, 4,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 4:6 como eluyentes dando el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido naranja claro.

25

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,746 min; 270 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 163

30 N-[(1R)-1-[[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo



35

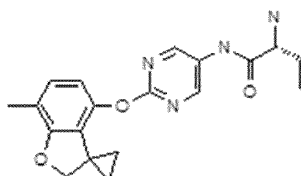
A una solución de ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (45 mg, 0,222 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron DIPEA (87 µl, 0,5 mmol) y después HATU (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. Después se añadió 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-amina (compuesto intermedio 162, 50 mg, 0,185 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyentes dando el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido blanco.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,109 min; 455 [M+H]+.

5 Compuesto intermedio de referencia 164

(2R)-2-amino-N-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]butanamida

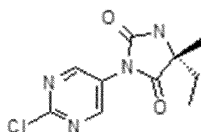


10 A una solución de N-[(1R)-1-[[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 163, 42 mg) en DCM seco (3 ml) a 0°C. se añadió lentamente TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se separaron a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (25 mg) en forma de una goma amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,688 min; 355 [M+H]+.

15 Compuesto intermedio de referencia 165

(5R)-3-(2-cloropirimidin-5-il)-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona



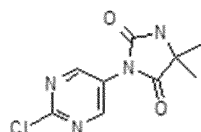
20 A una solución de trifosgeno (1,38 g, 4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a 0°C se añadió lentamente (20 minutos) una solución de 2-cloro-5-aminopirimidina (1 g, 7,75 mmol)/DIPEA (8 ml, 4,65 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se aplicó vacío (10 minutos) para separar el exceso de fosgeno. Se añadió una solución de DMAP (0,945 g, 7,75 mmol) en acetato de etilo/diclorometano 1:1 (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente una solución de hidrocloreuro de (R)-2-amino-2-metil-butirato de metilo (2,59 g, 15,5 mmol) en acetato de etilo (30 ml) (15 minutos) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con tampón acuoso (pH 3) mientras se dejaba que el pH llegara a ~5-6 y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con tampón acuoso (pH 3) (2x20 ml) y después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma naranja.

30 La urea se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió NaOMe (0,41 g, 7,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (10 ml) y se recogió el sólido dando el compuesto del título (1,22 g) en forma de un sólido de color beige.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,341 min; 255 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 166

35 3-(2-cloropirimidin-5-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona



40 A una solución de trifosgeno (1,38 g, 4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a 0°C se añadió lentamente (20 minutos) una solución de 2-cloro-5-aminopirimidina (1 g, 7,75 mmol)/DIPEA (8 ml, 4,65 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se aplicó vacío (10 minutos) para separar el exceso de fosgeno. Se añadió una solución de DMAP (0,945 g, 7,75

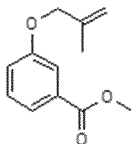
5 mmol) en acetato de etilo/diclorometano 1:1 (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente (15 minutos) el hidrocloreuro del éster metílico de la 2,2-dimetilglicina (2,37 g, 15,5 mmol) en acetato de etilo (30 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con tampón acuoso (pH 3) mientras se dejaba que el pH llegara a ~5-6 y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con tampón acuoso (pH 3) (2x20 ml) y después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma naranja.

10 La urea se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió NaOMe (0,41 g, 7,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (10 ml) y se recogió el sólido dando el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido naranja.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,062 min; 241 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 167

3-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo

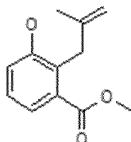


15 El 3-hidroxibenzoato de metilo (1 g, 6,57 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) para dar una solución incolora. A la solución se añadieron carbonato potásico (1,089 g, 7,88 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (0,729 ml, 7,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,180 mg)

20 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,073 min; 207 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 168

3-hidroxi-2-(2-metilalil)benzoato de metilo

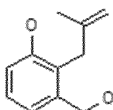


25 Se disolvió 3-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo (compuesto intermedio 167, 1,100 g, 5,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (12 ml) y se calentó a 200°C. La solución se agitó durante 30 h a la misma temperatura. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó por Biotage SP1 con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 10/0 a 7/3 durante 12 VC, columna de sílice SNAP de 50 g). Se recogieron las fracciones y se evaporaron para dar el compuesto del título (507 mg).

30 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,772 min; 207 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 169

3-(hidroximetil)-2-(2-metilalil)fenol

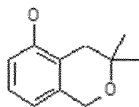


35 Se disolvió 3-hidroxi-2-(2-metilalil)benzoato de metilo (compuesto intermedio 168, 410 mg, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de LiAlH₄ 2 M en THF (1,09 ml, 2,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con 60 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (360 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,192 min.

Compuesto intermedio de referencia 170

3,3-dimetilisocroman-5-ol

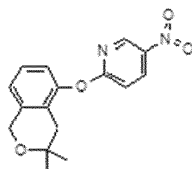


5 Se disolvió 3-(hidroximetil)-2-(2-metilalil)fenol (compuesto intermedio 169, 360 mg, 2 mmol) en acetato de etilo (20 ml), se añadieron dos gotas de ácido sulfúrico a la solución que se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro. El aceite se trituró con ciclohexano para obtener un sólido blanco que se filtró, se lavó con ciclohexano (20 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (130 mg).

10 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,441 min.

Compuesto intermedio de referencia 171

2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxi-5-nitro-piridina

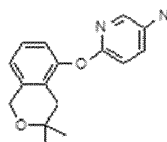


15 A una solución de 3,3-dimetilisocroman-5-ol (compuesto intermedio 170, 65 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (3 ml) se añadieron carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (50,8 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa como producto bruto sin más purificación.

20 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,027 min; 301 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 172

6-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipiridin-3-amina

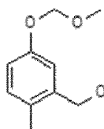


25 A una solución de 2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxi-5-nitro-piridina (compuesto intermedio 171, 80 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (70 mg, 1,3 mmol) y después cloruro amónico (70 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 4:6 como eluyentes dando el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanco.

30 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,586 min; 271 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 173

[5-(metoximetoxi)-2-metil-fenil]metanol



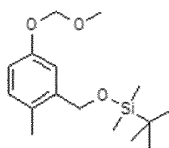
35

Se disolvió ácido 5-hidroxi-2-metil-benzoico (2 g, 13,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,8 g, 39,5 mmol). Se añadió cloro(metilo)metano (4 ml, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo, se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. A este material, disuelto en THF (20 ml), enfriado a 0°C, se añadió gota a gota LiAlH₄ 1 M en THF (15 ml, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con 60 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 75:25 como eluyentes dando el compuesto del título (1,9 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,351 min;

Compuesto intermedio de referencia 174

terc-butil-[[5-(metoximetoxi)-2-metil-fenil]metoxi]-dimetil-silano

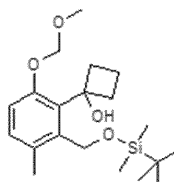


Se disolvió [5-(metoximetoxi)-2-metil-fenil]metanol (compuesto intermedio 173, 1,9 g, 10 mmol) en diclorometano (10 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron 1H-imidazol (1,137 g, 16,7 mmol) y cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (2,095 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se convirtió inmediatamente en una suspensión blanca y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las dos fases se separaron mediante un embudo de separación. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyentes dando el compuesto del título (2,9 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,437 min;

Compuesto intermedio de referencia 175

1-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-(metoximetoxi)-3-metil-fenil]ciclobutanol

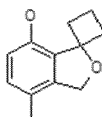


A una solución de terc-butil-[[5-(metoximetoxi)-2-metil-fenil]metoxi]-dimetil-silano (compuesto intermedio 174, 0,3 g, 1 mmol) en hexano (5 ml), se añadió BuLi (1,6 M en hexano, 0,9 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se añadió gota a gota a -30°C a una suspensión de CeCl₃ (0,37 g, 1,5 mmol) en THF seco (5 ml) que previamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 45 min a -30°C, se añadió ciclobutanona (0,07 g, 1 mmol) disuelta en THF (1 ml). La reacción se agitó a la misma temperatura y después se inactivó con cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 75:25 como eluyentes dando el compuesto del título (0,05 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,437 min;

Compuesto intermedio de referencia 176

7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-ol

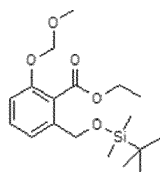


5 A una solución de 1-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-(metoximetoxi)-3-metilfenil]ciclobutanol (compuesto intermedio 175, 0,05g, 0,136 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió ácido sulfúrico (96%, 2 gotas) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (0,02 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,720 min;

Compuesto intermedio de referencia 177

10 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-(metoximetoxi)benzoato de etilo

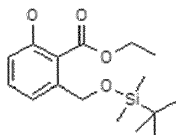


15 Con barrido de nitrógeno, en un matraz de fondo redondo de 2 bocas, de 100 ml, equipado con un refrigerante de reflujo (tratado con llama durante 5 minutos a vacío y después 3 ciclos de N₂/vacío), se disolvió (1,1-dimetiletil)(dimetil){[(3-[[metiloxi]metil]oxi]fenil)metil]oxi}silano (compuesto intermedio 103, 1,5 g, 5,31 mmol) en hexano (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 N en hexano (4,31 ml, 6,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas agitando en estas condiciones, la mezcla de reacción amarillo pálido se añadió a una solución de cloroforniato de etilo (1,015 ml, 10,62 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C. Después de 30 min, la reacción se inactivó con solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico mientras se dejaba que el pH llegara a ~ 2 y se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el producto bruto en forma de un aceite amarillento que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (1,396 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

20 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,413 min; 355 [M+H]⁺.

25 Compuesto intermedio de referencia 178

2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-hidroxi-benzoato de etilo

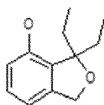


30 Se disolvió 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-(metoximetoxi)benzoato de etilo (compuesto intermedio 177, 950 mg, 2,68 mmol) en diclorometano (30 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de agitar 3 h a 0°C se añadió agua (20 ml) a 0°C y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (0,345 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,463 min; 311 [M+H]⁺.

35 Compuesto intermedio de referencia 179

3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-ol



40 A una solución 1 M en THF de bromuro de etilmagnesio (10 ml, 5 mmol) en THF seco (5 ml) a 0°C se añadió una solución de 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-6-hidroxi-benzoato de etilo (compuesto intermedio 178, 0,31 g, 1 mmol) en Et₂O (10 ml) en 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a la misma temperatura y después durante 2 horas adicionales mientras se dejaba que la temperatura llegara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). La capa

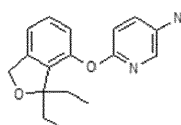
orgánica se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,5 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y las capas orgánicas se lavaron con cloruro amónico (2x50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. El sólido amarillo obtenido se trituró con acetato de etilo y pentano (1:1, 5 ml) para dar un sólido blanco.

El sólido se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió ácido sulfúrico (96%, 4 gotas) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h, después se añadió acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (0,05 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,683 min.

Compuesto intermedio de referencia 180

6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-il)oxi]piridin-3-amina

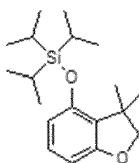


A una solución de 3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-ol (compuesto intermedio 179, 0,03g, 0,15 mmol) en DMF seca (3 ml) se añadieron carbonato potásico (0,08 g, 0,6 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (0,026 g, 0,17mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml), se añadieron hierro (0,04 g, 0,75 mmol) y después cloruro amónico (0,4 g, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (0,025 g) en forma de un sólido amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt 1,735 min, 285 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 181

[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano

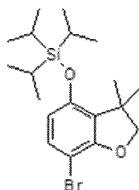


Se disolvió 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 50, 3,6 g, 21,91 mmol) en THF anhidro (20,0 ml) y la solución incolora se enfrió a 0°C agitando en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de *n*-BuLi 2 M en ciclohexano (13,2 ml, 26,4 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota triflato de triisopropilsililo (7,7 ml, 28,5 mmol): la solución se decoloró casi completamente. Esta se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se le añadió agua (1,0 ml) y los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo que se volvió a disolver en TBME y se lavó dos veces con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (7,4 g) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 (1H, t), 6,31-6,36 (1H, m), 6,29 (1H, d), 4,14 (2H, s), 1,28-1,40 (9H, m), 1,09 (18 H, d).

Compuesto intermedio de referencia 182

[(7-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano

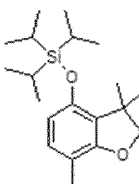


5 Se disolvió [(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano (compuesto intermedio 181, 7,4g, 23,19 mmol) en THF (70,0 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (4,2 g, 23,88 mmol) disolviendo en unos minutos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más NBS (0,64 g, 3,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Se añadió CCl₄ (50 ml) a la mezcla de reacción y la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a suspender en CCl₄ y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido blanco se separó por filtración y la torta húmeda se lavó con más CCl₄. El CCl₄ se intercambiaba por acetato de etilo y la solución orgánica se lavó tres veces con solución acuosa de 2NaHCO₃ al 2,5% en p/p y finalmente con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (8,6 g) en forma de un aceite marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,14 (1 H, d), 6,29 (1H, d), 4,24 (2H, s), 1,27-1,41 (9H, m), 1,08 (18H, d).

Compuesto intermedio de referencia 183

15 tris(1-metiletil)[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]silano

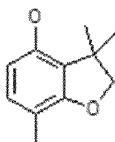


20 El [(7-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano (compuesto intermedio 182, 7,1 g, 17,72 mmol) se disolvió en THF anhidro (72 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió tetrametiletilendiamina (8,0 ml, 53,16 mmol) y la solución amarilla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de butil-litio 1,6 M en hexano (22,5 ml, 35,4 mmol) a lo largo de 10 minutos y después se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (11 ml, 177,2 mmol) a lo largo de 6 min. El sólido blanco se separó por filtración y la torta húmeda se lavó con THF. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa de NaHCO₃ y una vez con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (3,6 g) en forma de un aceite marrón.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,76 (1H, d), 6,20 (1H, d), 4,14 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,28-1,39 (9H, m), 1,09 (18H, d).

Compuesto intermedio de referencia 184

30 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol

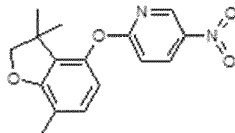


35 Se disolvió tris(1-metiletil)[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]silano (compuesto intermedio 183, 3,6 g, 10,84 mmol) en THF (36 ml) para obtener una solución amarillo oscuro. Se añadió TBAF (8,5 g, 32,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de HCl, después solución acuosa de NaHCO₃ y finalmente salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 95:5 como eluyentes dando el compuesto del título (1,69 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,06 (1H, s), 6,65-6,69 (1H, m), 6,19 (1H, d), 4,11 (2H, s), 1,99 (3H, s), 1,33 (6H, s).

Compuesto intermedio de referencia 185

5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridina



5

Se disolvió 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 184, 0,9g, 5,0mmol) en CH₃CN (5 ml) en presencia de 2-cloro-5-nitropiridina (790 mg, 5,0 mmol) y K₂CO₃ (1,72 g, 12,5 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 90:10 como eluyentes dando el compuesto del título (0,92 g) en forma de un sólido amarillento.

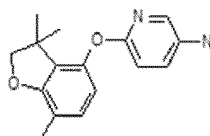
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,04 (1H, d), 8,61 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,54 (1H, d), 4,21 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,21 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 166,6, 158,7, 147,2, 144,8, 140,4, 135,8, 130,2, 126,1, 116,7, 114,5, 111,0, 83,6, 42,2, 26,0, 14,4.

15

Compuesto intermedio de referencia 186

6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina



20

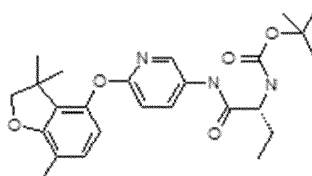
Se disolvió 5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridina (compuesto intermedio 185, 920 mg, 3,0 mmol) en EtOH (13,5 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) en presencia de Pd/C al 10% en p/p (46 mg, 5% p/p) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El catalizador se separó por filtración, se lavó con THF y la solución resultante se evaporó hasta sequedad para dar un sólido naranja. El producto bruto se cristalizó en MeOH para dar el compuesto del título (565 mg) en forma de un sólido de color beige.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,51 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,21 (1H, d), 5,04 (2H, s ancho), 4,19 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,30 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 158,3, 154,2, 150,7, 141,5, 132,2, 129,6, 125,3, 124,7, 113,9, 112,2, 111,8, 83,7, 42,2, 26,0, 14,4.

Compuesto intermedio de referencia 187

{{(1R)-1-[(6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



30

Se suspendió 6-[(3,3,7-trimetil-6-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridin-3-amina (compuesto intermedio 186, 405 mg, 1,27 mmol) en acetato de etilo (4 ml). Se añadió trietilamina (0,44 ml, 3,175 mmol) seguido de la adición de ácido (2R)-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico (258 mg, 1,27 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota solución de T3P al 50% en p/p en acetato de etilo (1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y la mezcla se agitó durante 10 min. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano/acetato de etilo 80:20 a ciclohexano/acetato de etilo 70:30 como eluyentes dando el compuesto del título (0,50 g) en forma de una espuma blanca.

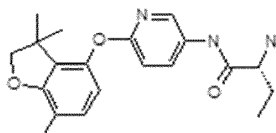
35

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,08 y 10,03 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,95-6,90 (2H, m), 6,36 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,98-3,92 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,73-1,52 (2H, m), 1,36 and 1,29 (9H, s ancho), 1,23 (6H, s), 0,88 (3H, t). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 171,4, 159,0, 158,5, 155,5, 148,9, 138,1, 131,4, 129,8, 125,8, 115,1, 113,9, 110,7, 83,6, 78,0, 56,3, 42,2, 28,9, 26,0, 25,0, 20,7, 14,4, 14,1, 10,5.

5 Compuesto intermedio de referencia 188

(2R)-2-amino-N-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida

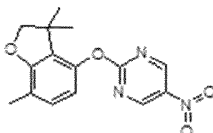


Se disolvió el ((1R)-1-[(6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]amino)carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 187, 480 mg, 1,05 mmol) en acetato de isopropilo (5 ml) y se añadió HCl 5-6 N en isopropanol (1 ml, 5,25 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a ~ 50-55°C hasta conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol 95:5 como eluyentes dando el compuesto del título (0,31 g) en forma de una espuma amarillenta.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,36 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 6,96-6,92 (2H, m), 6,38 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,23 (1H, dd), 2,11 (3H, s), 1,72-1,61 (1H, m), 1,53-1,43 (1H, m), 1,25 (6H, s), 0,90 (3H, t). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 174,5, 159,0, 158,5, 148,9, 138,2, 131,5, 131,4, 129,8, 125,7, 115,1, 113,9, 110,6, 83,6, 56,7, 42,2, 28,0, 26,0, 14,4, 10,2.

20 Compuesto intermedio de referencia 189

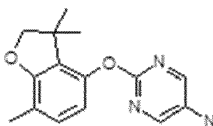
5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]pirimidina



Se disolvió 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 184, 178 mg, 1,0 mmol) y 2-cloro-5-nitropirimidina (191,5 mg, 1,2 mmol) en CH₃CN (3,0 ml) y se añadió K₂CO₃ (345,5 mg, 2,5 mmol). La solución resultante se calentó a 40°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 97:3 como eluyentes dando el compuesto del título (243 mg).

Compuesto intermedio de referencia 190

30 2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina

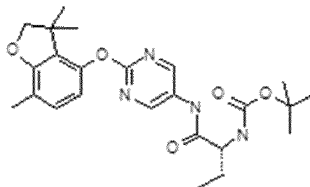


Se disolvió 5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]pirimidina (compuesto intermedio 189, 243 mg, 0,81 mmol) en THF (4 ml) y se añadió paladio sobre carbón (5% en moles, 85 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se filtró sobre una almohadilla de Celite, se lavó con THF y la solución resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS₂ (ESI): 272 [M+H]⁺

Compuesto intermedio de referencia 191

{{(1R)-1-[[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]amino)carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

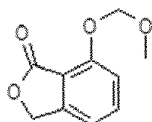


- 5 Se disolvió 2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 190, 220 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y se añadió ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)butanoico (181,1 mg, 0,89 mmol) seguido de la adición de Et₃N (0,35 ml, 2,02 mmol). La solución resultante se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de T3P al 50% en p/p en acetato de etilo (0,53 ml, 0,89 mmol) en 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 5°C. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyente dando el compuesto del título (213 mg).

MS₂ (ESI): 457 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 192

- 15 7-(metoximetoxi)-3H-isobenzofurano-1-ona



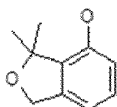
- 20 Se disolvió 4-hidroxi-1,3-dihidro-2-benzofurano-1,3-diona (685mg, 4 mmol) en THF seco (30 ml) a -78°C. Se añadió gota a gota solución de K-Selectrida 1 M en THF (13 ml, 13 mmol) en 20 min y después la mezcla se calentó de -78°C a -30°C a lo largo de 3 h. La mezcla final se vertió en acetato de etilo (100 ml), salmuera (25 ml) y una solución de ácido clorhídrico 3 M (25 ml). Se recogió la capa orgánica, se lavó con salmuera y se evaporó hasta sequedad. El compuesto resultante se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con agitación con una solución de ácido clorhídrico 3 M (10 ml). Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y salmuera (25 ml), se recogió la capa orgánica y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente dando el fenol intermedio (430 mg).

- 25 El fenol intermedio (430 mg, 2,9 mmol) se disolvió en diclorometano seco (20 ml) a 0°C, se añadió DIPEA (5 ml, 5,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de éter de clorometilo y metilo (0,44 ml, 5,7 mmol) a lo largo de 10 min. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se evaporó parcialmente el diclorometano y la suspensión obtenida se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con una mezcla 50/50 de agua y salmuera (2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (549 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 (1H, m), 7,20 (2H, m), 5,36 (2H, s), 5,31 (2H, s), 3,41 (3H, s).

Compuesto intermedio de referencia 193

3,3-dimetil-1H-isobenzofurano-4-ol



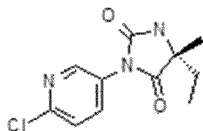
- 35 El 7-(metoximetoxi)-3H-isobenzofurano-1-ona (compuesto intermedio 192, 550 mg, 2,8 mmol) se disolvió a -70°C en THF seco (150 ml). Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (5,6 ml, 16,8 mmol) en 30 minutos y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a -70°C y después 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) a 0°C. Se recogió la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml), salmuera (50 ml) y se evaporó para dar un aceite amarillo que se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se trató con ácido sulfúrico (0,15 ml). El acetonitrilo se sustituyó por alcohol metílico (15 ml) y la solución resultante se trató con ácido p-toluenosulfónico (100 mg). La solución se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Se evaporó

el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y después con una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/ acetato de etilo 90:10 como eluyente dando el compuesto del título (210 mg) como un sólido blanco.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 9,51 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 6,60-6,70 (2H, m), 4,89 (2H, s), 1,45 (6H, s).

Compuesto intermedio de referencia 194

(5R)-3-(6-cloro-3-piridinil)-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona

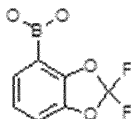


10 Se disolvió 6-cloropiridin-3-amina (3,0 g, 23,3 mmol) en una mezcla 3:1 en v/v de CH₃CN/acetato de etilo (20 ml) y se añadió hidrocloreuro del ácido (2R)-2-amino-2-metilbutanoico (3,97 g, 25,63 mmol), seguido de una solución en acetato de etilo de T3P al 50% en p/p (15,3 ml, 25,63). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h, después se inactivó con NaOH 3 N mientras el pH era ~10 y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un volumen final de ~ 15 ml. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadió Et₃N (11,4 ml, 81,9 mmol). Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (2,76 g, 6,96 mmol) en 10 ml de acetato de etilo en 15 min, manteniendo la temperatura interior por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos después se inactivó con agua (100 ml) y finalmente se diluyó con acetato de etilo adicional (100 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se suspendió en 15 ml de acetato de etilo seguido de la adición gota a gota de 65 ml de n-heptano. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, y la torta de filtración se lavó con una mezcla de acetato de etilo/n-heptano 2:8 v/v (2 x 10 ml) antes de secarla a 40°C durante 18 h, dando el compuesto del título (3,5 g) en forma de sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,68-7,63 (1H, m), 1,83-1,58 (2H, m), 1,38 (3H, s), 0,85 (3H, t).

Compuesto intermedio de referencia 195

25 ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico

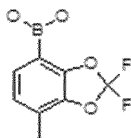


30 Se disolvió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (960 mg, 6,1 mmol) en THF (8 ml) y ciclohexano (4 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota solución de sec-BuLi 1,4 M en ciclohexano (4,3 ml, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C. Se añadió trimetilborato (694 mg, 6,75 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a -30°C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 7,39 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,14 (t, 1H, J=7,90 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm -48,92. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 147,3, 142,8, 131,6 (t, J=250,7 Hz), 130,1, 124,3, 112,0

Compuesto intermedio de referencia 196

ácido (2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)borónico



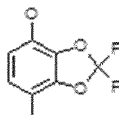
40 Se disolvió ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (compuesto intermedio 195, material bruto) en THF (20 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota solución de sec-BuLi 1,4 M en ciclohexano (17,4 ml, 24,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C. Después se añadió yoduro de metilo (4,6 ml, 73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se dejaba que la temperatura alcanzara

la temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de una solución acuosa de HCl 2N y se diluyó con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y después se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cristalización en n-heptano dio el compuesto del título (150 mg) en forma de sólido blanco.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 7,30 (1H, d), 6,68 (1H, d), 2,25 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm -48,55. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 152,5, 147,1, 141,5, 131,6 (t, J=250,0 Hz), 129,9, 125,8, 122,7, 110,1, 14,6.

Compuesto intermedio de referencia 197

2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol

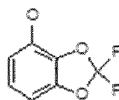


- 10 Se disolvió ácido (2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (compuesto intermedio 196, 150 mg, 1,28 mmol) en THF (1,5 ml) y se añadieron una solución acuosa de H₂O₂ al 30% en p/p (2,56 mmol) y NaOH (51 mg, 1,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, dando el compuesto del título (140 mg) como aceite amarillo.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,31 (1H, s), 6,83 (1H, d), 6,63 (1H, d), 2,17 (3H, s). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -48,68. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 142,3, 139,1, 131,4 (t, J=251,9 Hz), 129,9, 125,6, 112,8, 110,0, 13,2.

- 20 Compuesto intermedio de referencia 198

2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ol

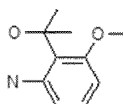


- 25 Se disolvió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (320 mg, 2,05 mmol) en THF (2,5 ml) y ciclohexano (1,2 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota solución de sec-BuLi 2 M en ciclohexano (1,025 ml, 2,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadió trimetilborato (230 mg, 2,25 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa de H₂O₂ al 30% en p/p (4,1 mmol) y NaOH (82 mg, 2,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, dando el compuesto del título (340 mg).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,93 (1H, t), 6,69 (1H, d), 6,65 (1H, d). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -49,86. RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 144,8, 139,6, 131,5 (t, J=255,1 Hz), 131,2, 123,9, 112,7, 101,8

Compuesto intermedio de referencia 199

2-[2-amino-6-(metiloxi)fenil]-2-propanol

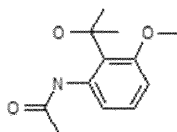


- 35 Se disolvió 1-(2-amino-6-metoxifenil)etanona (500 mg, 3,03 mmol) en THF (7,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O (2,12 ml, 6,36 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (7,5 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad dando el compuesto del título (500 mg) en forma de sólido naranja claro.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,79 (1H, t), 6,19 (1H, dd), 6,14 (1H, dd), 5,76 (2H, s ancho), 5,26 (1H, s ancho), 3,64 (3H, s), 1,55 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 157,4, 148,5, 126,8, 118,1, 110,5, 100,2, 74,2, 55,3, 30,7.

Compuesto intermedio de referencia 200

N-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(metiloxi)fenil]acetamida

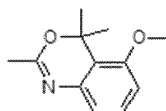


5 Se disolvió 2-(2-amino-6-metoxifenil)propan-2-ol (compuesto intermedio 199, 500 mg, 2,76 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió trietilamina (0,770 ml, 5,52 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de acetilo (0,2 ml, 2,76 mmol) en un modo de gota a gota. Al final de la adición, se había alcanzado la conversión. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó volviéndolo a suspender en éter de terc-butilo y metilo, aislando 490 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,53 (1H, s ancho), 7,91 (1H, d), 7,11 (1H, t), 6,71 (1H, d), 6,25 (1H, s ancho), 3,74 (3H, s), 2,50 (1H, s ancho), 2,00 (3H, s), 1,61 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 167,0, 156,6, 138,5, 127,0, 123,1, 114,3, 107,6, 75,2, 55,7, 30,8, 25,2.

Compuesto intermedio de referencia 201

15 2,4,4-trimetil-5-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazina

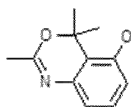


20 Se añadió N-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil]acetamida (compuesto intermedio 200, 470 mg, 2,10 mmol) a ácido polifosfórico caliente y se calentó a 110°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. Se añadió Na₂CO₃ sólido mientras se dejaba que el pH llegara a ~ 8-9. Se añadieron agua y DCM y se separaron dos fases. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad, para obtener el compuesto del título (342 mg) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,17 (1H, t), 6,83 (1H, dd), 6,63 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,60 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 158,4, 154,7, 139,0, 128,6, 117,0 (2C), 109,7, 77,8, 55,7, 28,5, 21,3.

25 Compuesto intermedio de referencia 202

2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazin-5-ol

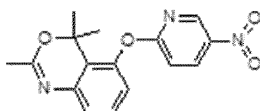


30 Se disolvió 5-metoxi-2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazina (compuesto intermedio 201, 342 mg, 1,67 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió solución de BBr₃ 1 M en DCM (1,67 ml, 1,67 mmol). Después de 1,5 h a temperatura ambiente la mezcla se calentó a temperatura de reflujo y después de 6 h a temperatura de reflujo, se añadió algo más de solución de BBr₃ 1 M en DCM (1,67 ml, 1,67 mmol) dejando la mezcla a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH se hiciera básico. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, para obtener el compuesto del título (330 mg) en forma de espuma.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,62 (1, s), 6,98 (1H, t), 6,62 (1H, dd), 6,46 (1H, dd), 1,96 (3H, s), 1,62 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 157,9, 152,6, 139,2, 128,2, 115,4, 115,3, 113,9, 77,8, 28,3, 21,3.

Compuesto intermedio de referencia 203

2,4,4-trimetil-5-[(5-nitro-2-piridil)oxi]-3,1-benzoxazina

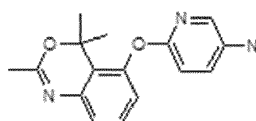


- 5 A una suspensión de 2,4,4-trimetil-4*H*-3,1-benzoxazin-5-ol (compuesto intermedio 202, 500 mg, 2,61 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (410 mg, 2,58 mmol) en DMF seca (4 ml) se añadió carbonato potásico (400 mg, 2,89 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un aparato de MW a 70°C durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, se separaron las fases y la acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/ acetato de etilo de 70:30 a 50:50 como eluyentes, dando el compuesto del título (225 mg) en forma de espuma amarilla.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,05 (1H, d), 8,63 (1H, dd), 7,21-7,40 (2H, m), 6,84-7,02 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,50 (6H, s).

- 10 Compuesto intermedio de referencia 204

6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]piridin-3-amina

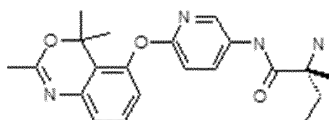


- 15 A una solución de 2,4,4-trimetil-5-[(5-nitro-2-piridil)oxi]-3,1-benzoxazina (compuesto intermedio 203, 220 mg, 0,70 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% en p/p (25 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos en atmósfera de hidrógeno (2 bar) a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y se lavó con EtOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró hasta el compuesto del título (185 mg) en forma de sólido verdoso.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,51 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,05 (1H, dd), 6,75 (2H, d), 6,55 (1H, d), 5,07 (2H, s), 1,99 (3H, s), 1,58 (6H, s).

- 20 Compuesto intermedio de referencia 205

(2*R*)-2-amino-2-metil-N-[6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxil-3-piridil]butanamida

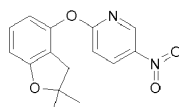


- 25 A una suspensión de 6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]piridin-3-amina (compuesto intermedio 204, 185 mg, 0,65 mmol) e hidrocloreto del ácido (*R*)-2-amino-2-metil-butanoico (100 mg, 0,67 mmol) en acetato de etilo/MeCN (2 ml, mezcla 1:3 v/v), se añadió gota a gota una solución de T3P al 50% en p/p en acetato de etilo (0,43 ml) a 0°C. Después la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas y a 80°C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml), se separaron dos fases y la acuosa se trató con una solución saturada de NaHCO₃ (pH = 8) y se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/ acetato de etilo 20:80 como eluyente dando el compuesto del título (143 mg) en forma de una espuma amarilla.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,39 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,20 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,73 (1H, d), 2,00 (3H, s), 1,69 (1H, m), 1,43 - 1,57 (7H, m), 1,21 (3H, s), 0,80 (3H, t).

Compuesto intermedio de referencia 206

- 35 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina



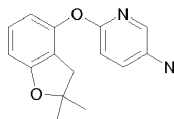
- 40 En un vial de microondas, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (97 mg, 0,609 mmol) en 3 ml de dimetilformamida. Se añadieron 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (100 mg, 0,609 mmol) y carbonato potásico (253 mg, 1,827 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas durante 1 hora a 110°C. La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con diclorometano (5 ml). Los compuestos volátiles se evaporaron a vacío. El compuesto bruto se disolvió en diclorometano (8 ml) y se añadió salmuera (8 ml). El compuesto se extrajo 2 veces con diclorometano (2 x 8 ml) y 2 veces con acetato de etilo (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion,

cartucho Si de 12 g) con ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20 como eluyentes, dando el compuesto del título (120 mg).

UPLC_ipqc: 1,20 min, 287 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 207

5 6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina

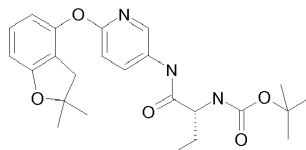


10 Se añadió hierro en polvo (112 mg, 2,009 mmol) a una solución de 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio 206, 115 mg 0,402 mmol) en una mezcla de THF/agua (9 ml/3 ml) seguido de la adición de cloruro amónico (107 mg 2,009 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se separaron dos fases y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Companion, cartucho de gel de sílice de 12 g) usando ciclohexano/acetato de etilo de 80:20 a 50:50 como eluyentes, dando el compuesto del título (95 mg).

15 UPLC_ipqc: 0,87 min, 257 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 208

N-[(1R)-1-[[6-[(2,2-dimetil-3H-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo

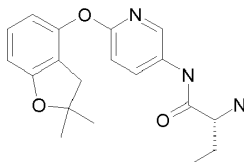


20 A una solución de ácido (2R)-2-([(1,1-dimeteil)oxi]carbonil)amino)butanoico (17,84 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (DMF) (1 ml), se añadieron DIPEA (25,6 µl, 0,146 mmol) y después HATU (37,8 mg, 0,099 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina (compuesto intermedio 207, 15 mg, 0,059 mmol) y la mezcla de reacción se dejó durante la noche con agitación a 35°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió salmuera (4 ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Companion, cartucho de sílice de 12 g) con ciclohexano/ acetato de etilo como eluyentes de 100:0 a 70:30, dando el compuesto del título (18 mg).

25 UPLC_ipqc: 1,21 min, 442 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 209

30 ((2R)-2-amino-N-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida)

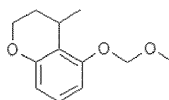


35 A una solución de N-[(1R)-1-[[6-[(2,2-dimetil-3H-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 208, 14 mg, 0,032 mmol) en diclorometano seco (1 ml) a 0°C, se añadió lentamente TFA (98 µl, 1,268 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Se añadió algo más de diclorometano (4 ml) a la mezcla de reacción. Después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la acuosa se extrajo más con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron dando el compuesto del título (10 mg).

UPLC_ipqc: 0,73 min, 342 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 210

5-(metoximetoxi)-4-metil-cromano

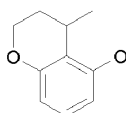


5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 2-(3-hidroxi-1-metil-propil)-3-(metoximetoxi)fenol (56,3 mg, 0,249 mmol) en tetrahidrofurano (THF) para dar una solución incolora. Se añadió trifetilfosfina (59,4 mg, 0,226 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta solubilización completa de la trifetilfosfina. Se añadió DIAD (45,8 mg, 0,226 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Se añadieron trifetilfosfina (59,4 mg, 0,226 mmol) y DIAD (45,8 mg, 0,226 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1) en gel de sílice usando un cartucho de sílice SNAP de 10 g como columna y ciclohexano/acetato de etilo 10:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (50,3 mg) en forma de aceite incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,03 (1H, t), 6,63 (1H, d), 6,52 (1H, d), 5,22 (2H, dd), 4,20-4,28 (1H, m), 4,09 - 4,19 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,09 - 3,23 (1H, m), 1,96 - 2,17 (1H, m), 1,61 - 1,74 (1H, m), 1,31 (3H, d).

Compuesto intermedio de referencia 211

15 4-metilcroman-5-ol

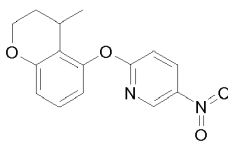


20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 5-(metoximetoxi)-4-metil-cromano (compuesto intermedio 210, 50,3 mg, 0,229 mmol) en metanol (4 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadió una solución acuosa de HCl 2 M (0,100 ml, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C. Se añadió de forma secuencial solución de HCl 2 M/H₂O (0,100 ml, 0,200 mmol) hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se diluyó con 25 ml de DCM. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La capa orgánica se evaporó a vacío dando el compuesto del título (38,7 mg) en forma de aceite naranja.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,95 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,32 (1H, dd), 4,87 (1H, s ancho), 4,20 - 4,31 (1H, m), 4,07 - 4,19 (1H, m), 3,05 - 3,15 (1H, m), 2,02 - 2,19 (1H, m), 1,66 - 1,74 (1H, m), 1,32 (3H, d).

25 Compuesto intermedio de referencia 212

2-(4-metilcroman-5-il)oxi-5-nitro-piridina

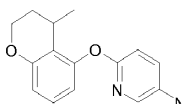


30 En un vial de microondas de 0,5-2 ml se disolvieron 4-metilcroman-5-ol (compuesto intermedio 211, 38,7 mg, 0,212 mmol), K₂CO₃ (88 mg, 0,636 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (33,6 mg, 0,212 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) para dar una solución marrón claro. El recipiente de reacción se cerró herméticamente con irradiación de microondas a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron por un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica recogida se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (22,9 mg) en forma de un aceite incoloro.

35 UPLC_B: 0,94 min, 287 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 213

6-(4-metilcroman-5-il)oxipiridin-3-amina

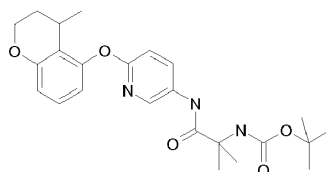


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 2-(4-metilcroman-5-il)oxi-5-nitro-piridina (compuesto intermedio 212, 22,9 mg, 0,08 mmol) en etanol (10 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron Pd/C (17,88 mg, 0,017 mmol) e hidrazina hidrato (0,4 ml, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (22,9 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

5 UPLC_B: 0,65 min, 257 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 214

N-[1,1-dimetil-2-[[6-(4-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]amino]-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo

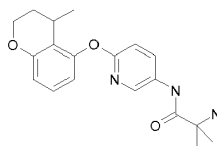


10 En un vial de 8 ml se disolvió 6-(4-metilcroman-5-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 213, 22,9 mg, 0,089 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron DIPEA (0,069 ml, 0,394 mmol), N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (60,0 mg, 0,295 mmol) y HATU (112 mg, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título (63,3 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 UPLC_B: 0,91 min, 442 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 215

2-amino-2-metil-N-[6-(4-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]propanamida



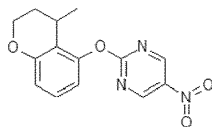
20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió N-[1,1-dimetil-2-[[6-(4-metilcroman-5-il)oxi-3-piridil]amino]-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 214, 63,3 mg, 0,093 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido. El residuo se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 40 ml de MeOH seguido de 40 ml de una solución de amoniaco 2 M en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (22,9 mg) en forma de un aceite incoloro.

25

UPLC_B: 0,77 min, 342 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 216

2-(4-metilcroman-5-il)oxi-5-nitro-pirimidina

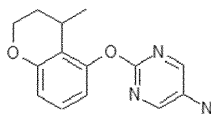


30 Se disolvió 4-metil-3,4-dihidro-2Hcromen-5-ol (compuesto intermedio 211, 111 mg, 0,676 mmol) en 5,0 ml de DMF. Se añadieron K₂CO₃ (140 mg, 1,01 mmol) y 2-cloro-5-nitropirimidina (162 mg, 1,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se evaporó la DMF a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo de 1:0 a 7:3 como eluyentes, dando el compuesto del título (192 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,36 (2H, s), 7,21 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,15 -4,35 (2H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 1,65 - 1,75 (1H, m), 1,29 (3H, d).

Compuesto intermedio de referencia 217

2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-pirimidinamina

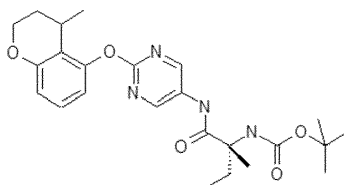


5 Se disolvió 2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-nitropirimidina (compuesto intermedio 216, 192 mg, 0,668 mmol) en 9,0 ml de una solución de THF/agua 2/1. Se añadieron hierro (187 mg, 3,34 mmol) y cloruro amónico (179 mg, 3,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de diluir con AcOEt y filtración sobre una almohadilla de Celite (lavando con AcOEt), la fase orgánica se lavó (dos veces) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo de 1:0 a 0:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (144 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (2H, s), 7,13 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,12 -4,30 (2H, m), 3,52 (1H, s ancho), 3,05-3,45 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 1,63 - 1,73 (1H, m), 1,31 (3H, d).

Compuesto intermedio de referencia 218

15 {(1R)-1-metil-1-[[2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

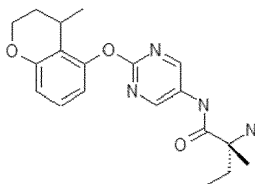


20 Se disolvió 2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 217, 144 mg, 0,56 mmol) en tolueno (8,0 ml) y se añadió (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo (compuesto intermedio 139, 86 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 20 minutos. Se añadió (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo adicional (compuesto intermedio 139, 134 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 140°C durante 15 minutos. Se añadió (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo adicional (compuesto intermedio 139, 100 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y a 80°C y durante 4 horas. Se añadió (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo adicional (compuesto intermedio 139, 100 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas. Se añadió (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-metilbutanoato de S-2-piridinilo adicional (compuesto intermedio 139, 50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 horas adicionales a 80°C. Después de enfriar, se separaron los productos volátiles y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1) en gel de sílice usando un cartucho de sílice SNAP de 10 g como columna y ciclohexano/acetato de etilo de 10:0 a 1:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (100 mg).

UPLC_B: 1,13 min, 457 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 219

N1-{2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-pirimidinil}-D-isovalinamida



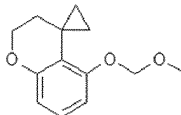
35 A una solución de {(1R)-1-metil-1-[[2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 218, 100 mg, 0,219 mmol) en diclorometano seco (5 ml), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas, después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Los productos volátiles se evaporaron y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se

evaporó para dar el compuesto del título (78 mg) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

UPLC_B: 0,68 min, 357 [M+H]+.

Compuesto intermedio de referencia 220

5 5-[[[(metiloxi)metil]oxi]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]

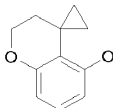


10 A una solución de 2,4,6-triclorofenol (307 mg, 1,557 mmol) en 12,0 ml de DCM, a -40°C, se añadió solución en hexano de dietilzinc 1 M (1,557 ml, 1,557 mmol). Después de agitar a esa temperatura durante 15 minutos, se añadió CH₂I₂ (0,126 ml, 1,557 mmol). Después de agitar durante 15 minutos adicionales, se añadió 4-metiliden-5-[[[(metiloxi)metil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromeno (169 mg, 0,819 mmol) disuelto en 3,0 ml de DCM. Se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de HCl al 10% 2 veces, después con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ 2 veces, una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ 2 veces y salmuera (2 veces). Después la capa orgánica se secó sobre Na₂OS₄, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1) en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 95:5. El residuo recogido se disolvió en DCM y se lavó (2 veces) con KOH (sol. ac. al 30%). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (145 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,96 (1H, t), 6,52-6,62 (2H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 4,22 (2H, dd), 3,47 (3H, s), 1,80-1,86 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 0,51-0,61 (2H, m).

20 Compuesto intermedio de referencia 221

2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-ol

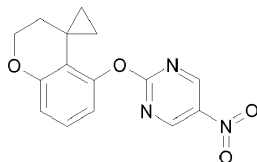


25 Se disolvió 5-[[[(metiloxi)metil]oxi]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano] (compuesto intermedio 220, 145 mg, 0,658 mmol) en MeOH (6,0 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 2 N (0,494 ml, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. Después de añadir agua, se separó el MeOH a vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (64 mg).

UPLC_B: 0,93 min, 177 [M+H]+.

30 Compuesto intermedio de referencia 222

2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-nitropirimidina



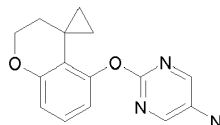
35 A una solución de 2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-ol (compuesto intermedio 221, 63 mg, 0,358 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron K₂CO₃ (74,1 mg, 0,536 mmol) y 2-cloro-5-nitropirimidina (86,0 mg, 0,536 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después se evaporó la DMF con alto vacío, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3 veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (91 mg).

UPLC_B: 1,10 min, 300 [M+H]+.

40

Compuesto intermedio de referencia 223

2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinamina

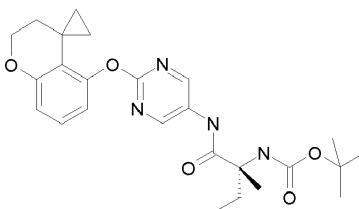


5 Se disolvió 2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-nitropirimidina (compuesto intermedio 222, 91 mg, 0,304 mmol) en 9,0 ml de una solución de THF/agua 2/1. Después se añadieron hierro (85 mg, 1,52 mmol) y cloruro amónico (81 mg, 1,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de diluir con AcOEt y filtración sobre una almohadilla de Celite (lavando con AcOEt), la fase orgánica se lavó (dos veces) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes, dando el compuesto del título (52 mg).

UPLC_B: 0,82 min, 270 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 224

[(1R)-1-({[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]amino}carbonil)-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

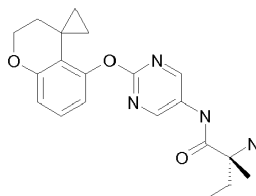


15 A una solución de ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-butanoico (105 mg, 0,483 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (2 ml) se añadieron DIPEA (0,101 ml, 0,579 mmol) y HATU (184 mg, 0,483 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 minutos, y después se añadió una solución de 2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 223, 52 mg, 0,193 mmol) en DMF seca (0,5 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante la noche, después se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x5 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de tolueno/acetato de etilo 60:40 como eluyentes, dando el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido blanco.

UPLC_B: 1,15 min, 469 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 225

N1-[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]-D-isovalinamida

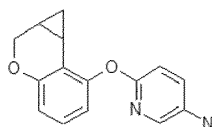


30 A una solución de [(1R)-1-({[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]amino}carbonil)-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 224, 5 mg, 10,67 μmol) en diclorometano seco (1 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota TFA (0,822 μl, 10,67 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se evaporaron los productos volátiles. El residuo se diluyó con DCM (2 ml), y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (7 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (4 mg) en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

UPLC_B: 0,71 min, 369 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 226

6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridinamina

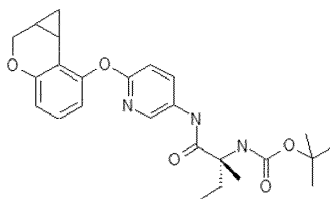


5 En un vial de 8 ml se disolvió 5-nitro-2-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)piridina (94,6 mg, 0,300 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadieron hierro (84 mg, 1,498 mmol) y cloruro amónico (80 mg, 1,498 mmol) seguido de agua (1,500 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron hierro (44 mg, 0,75 mmol) y cloruro amónico (40 mg, 0,75 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con 25 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite. Las fases se separaron por un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (82,9 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,02 (1H, t), 6,75 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 6,62 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 3,97 (1H, dd), 3,55 (2H, s ancho), 2,16 - 2,27 (1H, m), 1,61 - 1,76 (1H, m), 0,98 - 1,07 (2H, m). UPLC_B: 0,78 min, 255 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 227

20 N-[(1R)-1-[[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridil]carbamoil]-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo

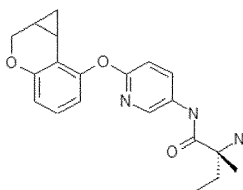


25 En un tubo vial de 8 ml se disolvieron 6-(1,1a,2,7btetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio 226, 84 mg, 0,0305 mmol), ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-butanoico (59,7 mg, 0,275 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,458 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadió HATU (151 mg, 0,397 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:2 como eluyentes, dando el compuesto del título (74 mg) en forma de sólido blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,14 - 8,18 (1H, m), 8,09 - 8,14 (1H, m), 7,04 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,64-6,72 (2H, m), 6,30 (1H, s ancho), 4,91 (1H, s ancho), 4,31 (1H, dd), 3,94 (1H, dd), 1,83 - 2,17 (3H, m), 1,70 - 1,83 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,45 (9H, s), 0,91 - 1,05 (5H, m). UPLC_ipqc: 1,17 min, 454 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 228

(2R)-N-[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridil]-2-amino-2-metilbutanamida



35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió N-[(1R)-1-[[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridil]carbamoil]-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 227, 74 mg, 0,139 mmol) en diclorometano (3 ml) para dar una solución amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. La muestra se cargó en un cartucho de SCX de 2 g. Después se hizo un barrido con 36 ml de MeOH seguido de 25 ml de una solución de amoniaco 2 M en MeOH. El

40

eluato de amoniaco se evaporó a vacío dando el compuesto del título (46,2 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

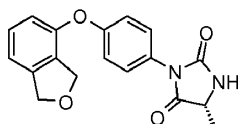
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,89 (1H, s ancho), 8,17 - 8,28 (2H, m), 7,04 (1H, t), 6,81 - 6,88 (1H, m), 6,65 - 6,71 (2H, m), 4,31 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 2,06 - 2,14 (1H, m), 1,91 - 2,05 (1H, m), 1,53 - 1,77 (7H, m), 0,94 (3H, t), 0,90 - 1,05 (2H, m). LCMS UPLC/MS (método: IPQC2): Rt = 0,72 min, MH+ = 354. UPLC_ipqc: 0,72 min, 354 [M+H]⁺.

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

(5*R*)-3-[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona

10



15

Una solución de N1-[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]-D-alaninamida (compuesto intermedio 7, 80 mg) y TEA (0,187 ml, 1,341 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó en atmósfera de argón a 0°C. Se añadió trifosgeno (39,8 mg, 0,134 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se dejó con agitación a 0°C durante 45 minutos. Después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después las fases se separaron y la acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (FlashMasterPersonal), usando como eluyentes un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 40:60. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58,5 mg).

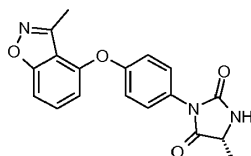
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 - 8,44 (1H, m), 7,39 - 7,32 (3H, m), 7,18 - 7,13 (1H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 6,91 - 6,87 (1H, m), 5,09 - 5,03 (2H, m), 4,91 - 4,87 (2H, m), 4,29 - 4,22 (1H, m), 1,36 (3H, d); UPLC-MS: 0,69 min, 325 [M+1]⁺

Ejemplo 2

(5*R*)-5-metil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona

25



30

Se disolvió N¹-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-D-alaninamida (compuesto intermedio 14, 337 mg) en 8,0 ml de acetato de etilo. Se añadió trietilamina (0,33 ml, 2,38 mmol) seguido de una solución de trifosgeno (161 mg, 0,54 mmol) en 2,0 ml de acetato de etilo. Después de 5 minutos de agitación, se añadió DMAP (66 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de inactivación con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas juntas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc de 100/0% a 0/100%. Esto dio el compuesto del título (160 mg).

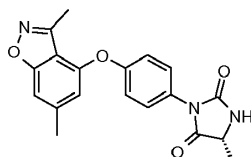
35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,49 (1H, s ancho), 7,64 - 7,58 (1H, m), 7,50 - 7,40 (3H, m), 7,34 - 7,25 (2H, m), 6,76 (1H, d), 4,34 - 4,18 (1H, m), 2,58 (3H, s), 1,38 (3H, d); UPLC-MS_B: 0,73 min, 338 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(5*R*)-3-[4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona

40

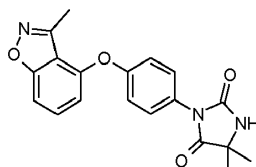


Se disolvió N¹-[4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-D-alaninamida (compuesto intermedio 23, 54 mg) en 7,0 ml de acetato de etilo. Después se añadió trietilamina (0,051 ml, 0,37 mmol) seguido de una solución de trifosgeno (24,6 mg, 0,083 mmol) en 2,0 ml de acetato de etilo. Después de agitación durante 5 minutos, se añadió DMAP

(10,1 mg, 0,083 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de inactivación con una solución acuosa de NaHCO₃, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de *c*-Hex/ EtOAc de 100/0 a 0/100 para dar el compuesto del título (11 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,50 - 7,45 (2H, m), 7,26 - 7,16 (3H, m), 6,63 - 6,57 (1H, m), 4,36-4,26 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,52 (3H, d); UPLC-MS_B: 0,78 min, 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

5,5-dimetil-3-{4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}-2,4-imidazolidinadiona

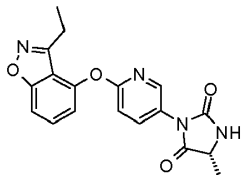


10 Se disolvió 2-metil-*N*¹-{4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}alaninamida (compuesto intermedio 25, 18 mg) en 4 ml de acetato de etilo. Después se añadió trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol) seguido de una solución de trifosgeno (8,21 mg, 0,028 mmol) en 1,0 ml de acetato de etilo. Después de agitación durante 5 minutos, se añadió DMAP (3,4 mg, 0,028 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de inactivación con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con *c*-Hex/EtOAc como eluyentes (de todo 100:0 a 0:100). Esto dio 10 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,57 (1H, s ancho), 7,66 - 7,57 (1H, m), 7,51 - 7,43 (3H, m), 7,27 (2H, d), 6,76 (1H, d), 2,57 (3H, s), 1,43 (6H, s); UPLC-MS: 0,72 min, 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

(5*R*)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona

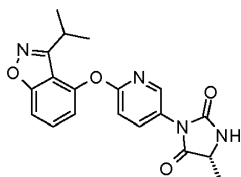


25 Se disolvió (2*R*)-2-amino-*N*-{6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 35) en diclorometano (1,0 ml) y se añadió TEA (0,004 ml, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió trifosgeno (1,3 mg, 4,49 μmol) disuelto en 0,1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con 0,5 ml de agua y se separó el agua por adición de sulfato sódico. La fase orgánica se separó mediante pipeta y se evaporó y el producto bruto obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 1/0 a 7/3, después 7/3, después de 7/3 a 1/1, después 1/1, después de 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (1,3 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,35-8,31 (1H, m), 7,92-7,87 (1H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,19 - 7,13 (1H, m), 7,05 - 7,00 (1H, m), 5,57 (1H, s ancho), 4,29 - 4,23 (1H, m), 2,94 (2H, q), 2,12 - 1,91 (2H, m), 1,39 (3H, t), 1,11 (3H, t). UPLC: 0,68 min, 367 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

(5*R*)-5-etil-3-{6-[(3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona



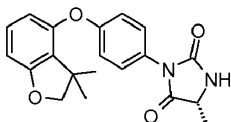
35 Se disolvió (2*R*)-2-amino-*N*-{6-[(3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 44) en diclorometano (1,0 ml) y se añadió TEA (3 μl, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió trifosgeno (0,6 mg, 1,98 μmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se

inactivó con agua y se separó el agua por adición de sulfato sódico. La fase orgánica se separó mediante pipeta y se evaporó y el residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice (sistema Biotage SP1) y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 1/0 a 7/3, después 7/3, después de 7/3 a 1/1, después 1/1, después 0/1) para dar el compuesto del título (1 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,39-8,34 (1H, m), 7,93-7,87 (1H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,46-7,38 (1H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 7,06-6,97 (1H, m), 5,50 (1H, s ancho), 4,31-4,23 (1H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 2,08-1,91 (2H, m), 1,45 (6H, d), 1,11 (3H, t). UPLC: 0,72 min, 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

(5*R*)-3-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidinadiona

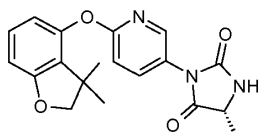


- 10 A una solución de la *N*¹-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}-D-alaninamida (compuesto intermedio 57, 66 mg) en diclorometano (20 ml, SCRC) se añadió trietilamina (0,085 ml, 0,607 mmol, SCRC). Se añadió gota a gota trifosgeno (24,00 mg, 0,081 mmol, SCRC) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 veces 50 ml, SCRC).
- 15 Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice con EtAc/PE (1/30) como eluyentes, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 7,36 - 7,34 (2H, m), 7,09 - 7,03 (3H, m), 6,60 - 6,58 (1H, d), 6,41 - 6,39 (1H, d), 5,60 (1H, s), 4,27 - 4,25 (3H, m), 1,58 - 1,51 (3H, d), 1,42 (6H, s); MS₂ (ESI): 353 [M+H]⁺

Ejemplo 8

- 20 (5*R*)-3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidinadiona



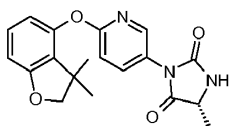
- 25 Se disolvió *N*¹-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (compuesto intermedio 61, 28 mg) en diclorometano seco (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (71,5 μl, 0,513 mmol). Después se añadió una solución de trifosgeno en diclorometano seco (11,42 mg, 0,038 mmol disuelto en 1 ml de diclorometano).

- 30 La mezcla de reacción se agitó a 0°C, en atmósfera de argón, durante 15 min. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 5 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, se separaron los disolventes a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartuchos de sílice 2 x 4 g) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 50/50. Esto dio el compuesto del título en forma de una película (17,5 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,31 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,56 (1H, d), 5,81 (1H, s ancho), 4,29 (1H, dd), 4,23 (2H, s), 1,58 (3H, d), 1,37 (6H, s); UPLC_B: 0,76 min, 354 [M+H]⁺

Ejemplo 9

(5*R*)-3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona

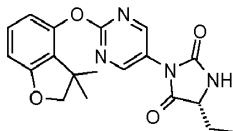


- 35 El compuesto del título se hizo de una forma similar a la preparación del ejemplo 8 sustituyendo la *N*¹-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (compuesto intermedio 61) por (2*R*)-2-amino-*N*-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 63, 57 mg). Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,67 (1H, d), 6,57 (1H, d), 5,96 (1H, s ancho), 4,23 (2H, s), 4,20 (1H, m), 2,03 - 1,97 (1H, m), 1,93 - 1,87 (1H, m), 1,38 (6H, s), 1,06 (3H, t); UPLC: 0,73 min, 368 [M+H]⁺

Ejemplo 10

5 (5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona

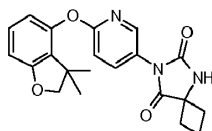


10 A una solución de (2R)-2-amino-N-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}butanamida (compuesto intermedio 67, 3 mg) en diclorometano seco (0,5 ml), se añadió TEA (6,11 µl, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota solución de trifosgeno (1,170 mg, 3,94 µmol) en diclorometano seco (0,125 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (3 ml), y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna Isolute (1 g) y diclorometano/metanol de 99,5:0,5 a 9:10 como eluyente para dar el compuesto del título (0,7 mg) en forma de un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,73 (2H, s), 7,18 (1H, t), 6,72 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,58 (1H, s ancho), 4,28-4,23 (1H, m), 4,24 (2H, s), 2,09-1,89 (2H, m), 1,37 (6H, s), 1,09 (3H, t).

Ejemplo 11

7-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,7-diazaespiro[3,4]octano-6,8-diona

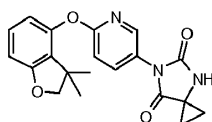


20 Se disolvió 1-amino-N-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}ciclobutanocarboxamida (compuesto intermedio 70, 17 mg) en diclorometano seco (1,8 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (39,48 µl, 0,283 mmol) a 0°C. Después se añadieron gota a gota 0,89 ml de una solución de trifosgeno en diclorometano seco (0,0135 mg, 4,00 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante 10 min a 0°C, después durante 30 min a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,25 equivalentes adicionales de trifosgeno en diclorometano (solución 0,26 M) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón 30 min adicionales a temperatura ambiente. Los disolventes se separaron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 4 g) con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 55/45. Esto dio el compuesto del título (12 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,31 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 7,11 (1H, d), 6,67 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,70 (1H, s), 2,50 (2H, s), 4,74 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,24 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,38 (6H, m); UPLC: 0,72 min, 380 [M+H]⁺

Ejemplo 12

6-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-4,6-diazaespiro[2,4]heptano-5,7-diona

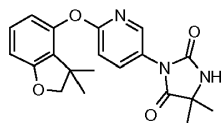


35 El compuesto del título (5 mg, 49% de rendimiento) se hizo de una forma similar a la preparación del ejemplo 11 sustituyendo la 1-amino-N-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}ciclobutanocarboxamida (compuesto intermedio 70) por 1-amino-N-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}ciclopropanocarboxamida (compuesto intermedio 73, 9 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,24 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,14 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,54 (1H, d), 4,22 (2H, s), 1,51 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,35 (6H, s); UPLC: 0,78 min, 366 [M+H]⁺

Ejemplo 13

3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona



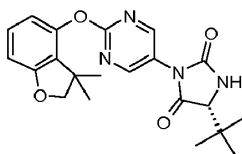
Se disolvió N1-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida (compuesto intermedio 75, 7,5 mg) en diclorometano seco (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (18,37 μ l, 0,132 mmol) a 0°C. Después se añadieron gota a gota 0,5 ml de una solución de trifosgeno en diclorometano seco (0,012 mmol). La solución se preparó con 7,18 mg de trifosgeno disuelto en 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante 10 min a 0°C, después durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces. Después de secar sobre sulfato sódico, se separaron los disolventes a vacío.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 4 g) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 55/45. Esto dio el compuesto del título (4,5 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,31 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 6,99 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,56 (1H, d), 5,47 (1H, s ancho), 4,22 (2H, s), 1,56 (6H, s), 1,36 (6H, s); UPLC: 0,70 min, 368 [M+H]⁺

Ejemplo 14

(5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1,1-dimetiletil)-2,4-imidazolidinadiona

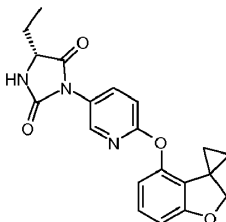


Se disolvió N1-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-3-metil-D-valinamida (compuesto intermedio 78, 9,9 mg) en diclorometano seco (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (22,35 μ l, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Después se añadieron gota a gota 0,5 ml de una solución de trifosgeno en diclorometano seco (0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante 20 min a 0°C. Se añadió algo de agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces. Después de secar sobre sulfato sódico, se separaron los disolventes a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 4 g) con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 60/40. Esto dio el compuesto del título (7,7 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,68 (2H, s), 7,17 (1H, t), 6,71 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,19 (1H, s), 4,23 (2H, s) 3,92 (1H, s) 1,36 (6H, s) 1,12 (9H, s); UPLC: 0,75 min, 397 [M+H]⁺

Ejemplo 15

(5R)-5-etil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona

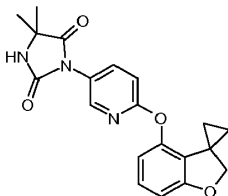


A una solución de (2R)-2-amino-N-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]butanamida (compuesto intermedio 89, 90 mg) en diclorometano seco (15 ml) se añadió TEA (0,185 ml, 1,326 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (35,4 mg, 0,119 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (65 mg, 0,178 mmol) en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,11 (1H, s), 7,09 (1H, t), 6,68 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 4,45 (2H, s), 4,18-1,24 (1H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,64-1,76 (1H, m), 1,13-1,18 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,89-0,94 (2H, m); UPLC_B: 0,78 min, 366 [M+H] $^+$.

Ejemplo 16

- 5 5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona

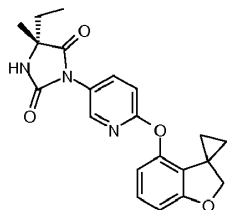


10 A una solución de 2-metil-N1-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]alaninamida (compuesto intermedio 91, 34 mg) en diclorometano seco (6 ml) se añadió TEA (0,070 ml, 0,501 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (13,38 mg, 0,045 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (3 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg).

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,06-7,12 (2H, m), 6,67 (1H, d), 6,51 (1H, d), 4,45 (2H, s), 1,41 (6H, s), 1,12-1,17 (2H, m), 0,88-0,93 (2H, m); UPLC: 0,73 min, 366 [M+H] $^+$.

Ejemplo 17

- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona

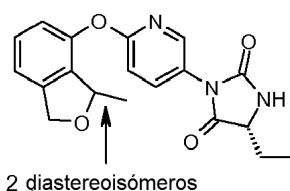


20 A una solución de N1-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-D-isovalinamida (compuesto intermedio 93, 68 mg) y TEA (0,134 ml, 0,962 mmol) en diclorometano seco (11 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (25,7 mg, 0,087 mmol) en diclorometano seco (3,14 ml) y la mezcla así obtenida se agitó a la misma temperatura. Después de 1 hora se añadió una solución de trifosgeno (25,7 mg, 0,087 mmol) en diclorometano seco (3,14 ml). Después de 3 horas el análisis por UPLC/MS mostró la ausencia de material de partida y la presencia del compuesto deseado: Después se añadió agua, se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar 87 mg de producto bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage KP-Sil columna SNAP de 10 g, eluyente ciclohexano/acetato de etilo de 88/12 a 0/100 en 10 VC) para dar 47 mg del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,08 (2H, t), 6,66 (1H, d), 6,50 (1H, d), 4,44 (2H, s), 1,70-1,84 (1H, m), 1,57-1,70 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,08-1,19 (2H, m), 0,89-0,95 (2H, m), 0,85 (3H, t); UPLC: 1,04 min, 380 [M+H] $^+$.

Ejemplo 18

- 35 (5R)-5-etil-3-[6-((3S/R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros)

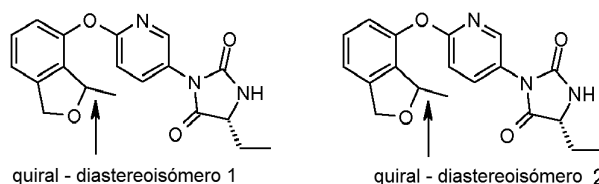


5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió (2R)-2-amino-N-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 102, 24,4 mg) en diclorometano (3 ml) para dar una solución amarillo pálido que se enfrió a 0°C. Se añadió TEA (0,049 ml, 0,354 mmol). Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (9,46 mg, 0,032 mmol) en 0,7 ml de diclorometano a la mezcla de reacción a 0°C. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y se diluyó con 5 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage SP1, columna de sílice SNAP de 10 g-) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes (de 2/1 a 1/2 en 15 VC; después 1/2 durante 10 VC). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título, como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (20,2 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,27 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,06 - 6,96 (2H, m), 5,91 (1H, s ancho), 5,40 - 5,29 (1H, m), 5,20 (1H, dd), 5,09 (1H, d), 4,25 - 4,18 (1H, m), 2,08 - 1,84 (2H, m), 1,45 (3H, d), 1,07 (3H, t). UPLC_ipqc: 0,87 min, 354 [M+H]⁺

Ejemplo 19 y ejemplo 20

15 (5R)-5-etil-3-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2)



Ambos diastereoisómeros del ejemplo 18 se separaron por cromatografía quiral preparativa.

20 Las condiciones de HPLC preparativa quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5μ; Fase móvil: n-hexano/etanol 70:30% en v/v; Caudal: 15 ml/min; UV: 220 nm; Preparación de la muestra: 20 mg disueltos en 1 ml de hexano/etanol 1:1 v/v; Concentración de la muestra: 20 mg/ml; Volumen de inyección: 1000 μl.

Las condiciones de cromatografía analítica quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AS-H (25 x 0,46 cm); Fase móvil: n-hexano/etanol 70:30% en v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 210-340 nm; CD: 240 nm.

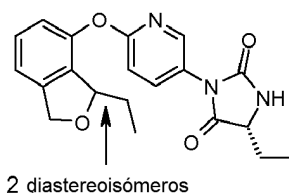
Esta HPLC preparativa quiral proporcionó

25 • El ejemplo 19 que era el diastereoisómero 1 de la (5R)-5-etil-3-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (7,1 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 5,91 (s ancho, 1 H), 5,29 - 5,40 (m, 1 H), 5,20 (dd, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 4,18 - 4,25 (m, 1 H), 1,84 - 2,08 (m, 2 H), 1,45 (d, 3 H), 1,07 (t, 3 H). UPLC-MS_ipqc: 0,87 min, 354 [M+1]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: Rt = 12,327 min, 100% d.e.

30 • El ejemplo 20 era el diastereoisómero 2 de la (5R)-5-etil-3-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (8,0 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 5,91 s ancho., 1 H), 5,29 - 5,40 (m, 1 H), 5,20 (dd, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 4,18 - 4,25 (m, 1 H), 1,84 - 2,08 (m, 2 H), 1,45 (d, 3 H), 1,07 (t, 3 H). UPLC-MS_ipqc: 0,87 min, 354 [M+1]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: Rt = 16,579 min, 100% d.e.

Ejemplo 21

35 (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros)



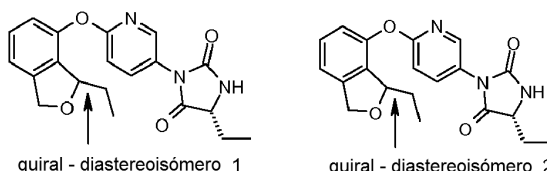
40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió (2R)-2-amino-N-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 110, 9 mg) en diclorometano (2 ml) para dar una solución amarillo pálido que se enfrió a 0°C. Se añadió TEA (0,017 ml, 0,119 mmol). Se añadió gota a gota 0,5 ml de una solución de trifosgeno (14 mg en 2 ml de diclorometano) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 20 minutos, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por Biotage SP1 (con ciclohexano/EtOAc como

eluyentes de 2:1 a 1:2 en 15 VC; después 1:2 durante 10 VC; columna de sílice SNAP de 10 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (6,9 mg) en forma de un sólido blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1 H, d), 7,80 (1 H, dd), 7,35 (1 H, t), 7,11 (1 H, d), 6,99 - 7,07 (2 H, m), 5,91 (1 H, s ancho), 5,25 - 5,33 (1 H, m), 5,21 (1 H, dd), 5,14 (1 H, d), 4,21 - 4,26 (1 H, m), 1,82 - 2,13 (3 H, m), 1,69 - 1,81 (1 H, m), 1,09 (3 H, t), 0,93 (3 H, t). UPLC_B: 0,78 min, 368 [M+H]⁺.

Ejemplo 22 y ejemplo 23

(5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2)



10 Ambos diastereoisómeros del ejemplo 21 se separaron por cromatografía quiral preparativa dando dos fracciones.

Las condiciones de HPLC preparativa quiral eran las siguientes: Columna Chiralpak AD-H (25 x 2 cm) 5 μm; Fase móvil n-hexano /2-Propanol 85:15 % v/v; Caudal (ml/min) 15; detección UV 220 nm; Preparación de la muestra: 4 mg disueltos en 2 ml de metanol/etanol 50:50 % v/v; Concentración de la muestra: 2 mg/ml; Volumen de inyección: 2000 μl (equivalente a 4 mg)

15 Las condiciones de cromatografía analítica quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm); Fase móvil: n-hexano/2-propanol 85:15 % v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 210-340 nm; CD: -.

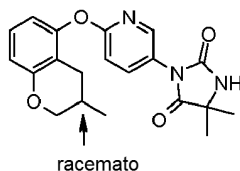
Esta HPLC preparativa quiral proporcionó:

20 • El ejemplo 22 que era el diastereoisómero 1 de la (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (2,3 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (1 H, d), 7,89 (1 H, dd), 7,37 (1 H, t), 7,17 (1 H, d), 7,10 (1 H, d), 7,01 (1 H, d), 5,13 - 5,23 (2 H, m), 5,08 (1 H, d), 4,25 (1 H, dd), 1,78 - 2,01 (3 H, m), 1,64 - 1,78 (1 H, m), 1,05 (3 H, t), 0,81 - 0,89 (3 H, m). NH ausente. UPLC_B: 0,76 min, 368 [M+1]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: 14,93 min, 98,6% d.e.

25 • El ejemplo 23 que era el diastereoisómero 2 de la (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (2,6 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (1 H, d), 7,89 (1 H, dd), 7,38 (1 H, t), 7,17 (1 H, d), 7,10 (1 H, d), 7,02 (1 H, d), 5,13 - 5,24 (2 H, m), 5,09 (1 H, d), 4,25 (1 H, dd), 1,79 - 2,05 (3 H, m), 1,65 - 1,78 (1 H, m), 1,06 (3 H, t), 0,85 (3 H, t). NH ausente. UPLC_B: 0,76 min, 368 [M+1]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: 17,51 min, 100% d.e.

Ejemplo 24

5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racémica)

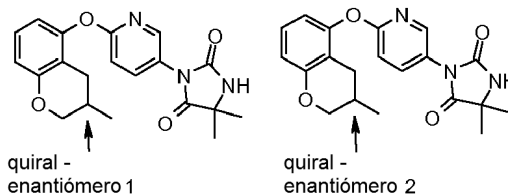


30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 2-metil-N1-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}alaninamida (compuesto intermedio 121, 72,6 mg) en diclorometano (5 ml) para dar una solución amarillo pálido. Se añadió TEA (0,142 ml, 1,021 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de trifosgeno (27,3 mg, 0,092 mmol) en 1 ml de diclorometano a la mezcla de reacción que se agitó a 0°C. Después de 15 minutos, se añadió solución de trifosgeno adicional (27,3 mg, 0,092 mmol) en 1 ml de diclorometano a la mezcla de reacción. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el producto bruto que se purificó por Biotage SP1 (usando ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 3:1 a 1:2 en 10 VC; después 1:2 durante 5 VC; columna de sílice SNAP de 10 g). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona en forma de un aceite incoloro (41,6 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (1 H, d), 7,75 (1 H, dd), 7,13 (1 H, t), 6,95 (1 H, d), 6,74 (1 H, dd), 6,65 (1 H, dd), 5,76 (1 H, s ancho), 4,15 - 4,20 (1 H, m), 3,63 - 3,74 (1 H, m), 2,72 - 2,82 (1 H, m), 2,06 - 2,23 (2 H, m), 1,57 (6 H, s), 1,02 (3 H, d). UPLC_B: 0,80 min, 368 [M+H]⁺.

Ejemplo 25 y ejemplo 26

5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2)



5 Ambos enantiómeros del ejemplo 24 se separaron por cromatografía quiral preparativa.

Las condiciones de HPLC preparativa quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 μ ; Fase móvil: n-hexano/etanol 40/60% v/v; Caudal: 15 ml/min; UV: 220 nm; Preparación de la muestra: 50 mg disueltos en 2 ml de etanol con 1 ml n-hexano añadido; Concentración de la muestra: 16,7 mg/ml; Volumen de inyección: 1000 μ l.

10 Las condiciones de cromatografía analítica quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm); Fase móvil: n-hexano/etanol 40:60% en v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 210-340 nm.

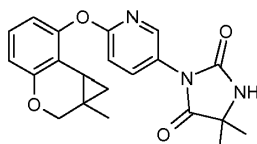
Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó

15 • El ejemplo 25 que era el enantiómero 1 de la 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (16,6 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,74 (1H, dd), 6,65 (1H, dd), 5,76 (1H, s ancho), 4,15 - 4,20 (1H, m), 3,63-3,74 (1H, m), 2,72 - 2,82 (1H, m), 2,06 - 2,23 (2H, m), 1,57 (6H, s), 1,02 (3H, d). UPLC_B: 0,81 min, 368 [M+H]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: 12,48 min, 100,0% e.e.

20 • El ejemplo 26 que era el enantiómero 2 de la 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (17,0 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,74 (1H, dd), 6,65 (1H, dd), 5,76 (1H, s ancho), 4,15 - 4,20 (1H, m), 3,63 - 3,74 (1H, m), 2,72 - 2,82 (1H, m), 2,06 - 2,23 (2H, m), 1,57 (6H, s), 1,02 (3H, d). UPLC_B: 0,81 min, 368 [M+H]⁺. Cromatografía de HPLC analítica quiral: 14,68 min, 98,4% e.e.

Ejemplo 27

5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racémica)

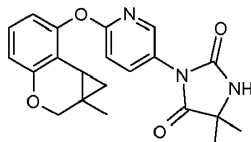


25 A una solución de 2-metil-N1-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}alaninamida (compuesto intermedio 129, 100 mg) en diclorometano seco (10 ml) se añadió TEA (0,177 ml, 1,273 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. En este punto se añadió lentamente una solución de trifosgeno (37,8 mg, 0,127 mmol) en diclorometano seco (2,5 ml) (a lo largo de 30 minutos) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después la reacción se inactivó con agua y se separaron las dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 0,103 mmol).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,33 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,74 (2H, dd), 5,60 (1H, s ancho), 4,19 (1H, d), 3,72 (1H, d), 1,88 (1H, dd), 1,59 (6H, s), 1,18 - 1,26 (4H, m), 0,87 (1H, dd); UPLC_ipqc: 1,03 min, 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 28 y ejemplo 29

5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2)



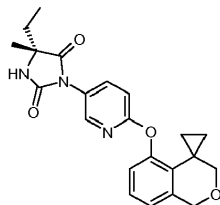
- 5 Ambos enantiómeros del ejemplo 27 se separaron por cromatografía de SFC quiral semipreparativa. Las condiciones de la SFC quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak IC (25 x 2,1 cm); Fase móvil: etanol +0,1% de 1-propilamina al 20%; Caudal: 45 ml/min; Presión: 120 bar; UV: 220 nm;

Esta cromatografía de SFC quiral semipreparativa de 30 mg del ejemplo 27 proporcionó:

- 10 • El ejemplo 28 que era el enantiómero 1 de la 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (12 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,33 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,74 (2 H, dd), 5,81 (1H, s), 4,19 (1H, d), 3,72 (1H, d), 1,88 (1H, dd), 1,60 (6H, s), 1,16 - 1,24 (4H, m), 0,87 (1H, dd); Cromatografía de SFC analítica quiral: 7,51 min, 100,0% e.e.
- y el ejemplo 29 que era el enantiómero 2 de la 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (14 mg).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,33 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,74 (2 H, dd), 5,87 (1H, s), 4,19 (1H, d), 3,72 (1H, d), 1,88 (1H, dd), 1,59 (6H, s), 1,19 - 1,23 (4H, m), 0,87 (1H, dd); Cromatografía de SFC analítica quiral: 9,40 min, 100,0% e.e.

Ejemplo 30

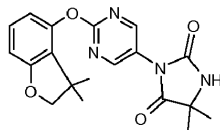
(5*R*)-5-etil-5-metil-3-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona



- 20 A una solución de N1-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-*D*-isovalinamida (compuesto intermedio 141, 40 mg) en diclorometano seco (8 ml) se añadió TEA (0,076 ml, 0,544 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (14,54 mg, 0,049 mmol) en diclorometano seco (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo de 7:3 a 3:7 como eluyentes. Esto proporcionó el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanco.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,60 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,15 (1H, t), 7,10 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,79 (1H, d), 4,85 (2H, s), 3,54 (2H, s), 1,72-1,84 (1H, m), 1,60-1,72 (1H, m), 1,39 (3H, s), 1,33-1,38 (2H, m), 0,87 (3H, t), 0,62-0,67 (2H, m); UPLC_{ipqc}: 0,97 min, 394 [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 31

3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona



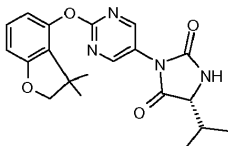
- 35 A una solución de N1-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2-metilalaninamida (compuesto intermedio 143, 18 mg, 0,053 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3 ml) se añadió TEA (0,037 ml, 0,263 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (7,02 mg, 0,024 mmol) en diclorometano seco (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se dejaba que la temperatura

alcanzara la t.a. La reacción se inactivó con agua (3 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 8:2 a 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido blanco.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,72-8,77 (3H, m), 7,17 (1H, t), 6,65-6,75 (2H, m), 4,23 (2H, s), 1,43 (6H, s), 1,25 (6H, s). UPLC: 0,67 min, 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

(5*R*)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1-metiletil)-2,4-imidazolidinadiona

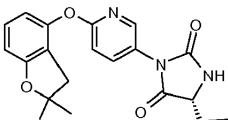


- 10 A una solución de N1-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-D-valinamida (compuesto intermedio 145, 38 mg, 0,107 mmol) en diclorometano seco (DCM) (5 ml) se añadió TEA (0,074 ml, 0,533 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (14,24 mg, 0,048 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (3 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 8:2 a 1:1 como eluyente dando el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido blanco.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 (1H, s ancho), 8,62 (2H, s), 7,18 (1H, t), 6,65-6,75 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,15-4,20 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 1,25 (6H, s), 1,03 (3H, d), 0,90 (3H, d). UPLC: 0,71 min, 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 33

(5*R*)-3-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona

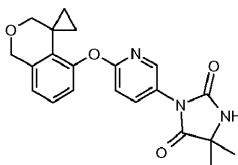


- 25 Se disolvió ((2*R*)-2-amino-N-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida) (compuesto intermedio 209, 10 mg, 0,029 mmol) en diclorometano seco (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,024 ml, 0,176 mmol) a 0°C. Después se añadieron gota a gota 0,5 ml de una solución de trifosgeno en diclorometano seco (4,78 mg, 0,016 mmol en 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante 20 min a 0°C. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Companion) en gel de sílice usando un cartucho de sílice de 4 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 60:40 como eluyentes dando el compuesto del título (7 mg).

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,29 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,61 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 5,91 (1H, s ancho), 4,20-4,25 (1H, m), 3,02 (2H, s), 1,85-2,10 (2H, m), 1,51 (6H, s), 1,08 (3H, t). UPLC_B: 1,02 min, 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 34

5,5-dimetil-3-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona



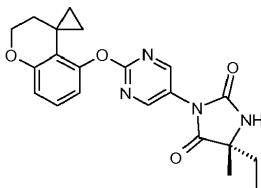
- 40 A una solución de 2-metil-N1-[6-(1*H*-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]alaninamida (34 mg, 0,096 mmol) en diclorometano seco (DCM) (5 ml) se añadió TEA (0,067 ml, 0,481 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (12,85 mg, 0,043 mmol) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua

(5 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de diclorometano/metanol 99:1 a diclorometano/metanol 95:5 como eluyentes dando el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido blanco.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,16 (1H, t), 7,10 (1H, d), 6,96 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 4,86 (2H, s), 3,55 (2H, s), 1,43 (6H, s), 1,34-1,39 (2H, m), 0,63-0,68 (2H, m). UPLC_B: 0,92 min, 380 [M+H] $^+$.

Ejemplo 35

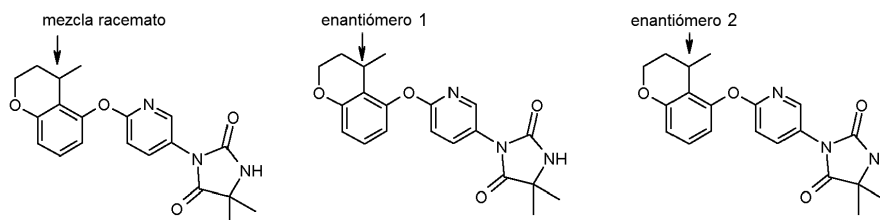
(5*R*)-3-[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona



- 10 A una solución de N1-[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]-D-isovalinamida (compuesto intermedio 225, 4 mg, 10,86 μmol) en diclorometano seco (1 ml) se añadió TEA (3,78 μl , 0,027 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió una vez una solución de trifosgeno (1,450 mg, 4,89 μmol) en diclorometano seco (0,250 ml) y después otras dos veces con 10 minutos de separación. La reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, después se inactivó con agua (5 ml) manteniendo la reacción en el baño de hielo. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una columna isolute de 2 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente dando el compuesto del título (3 mg,) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,73 (2H, s), 7,07 (1H, t), 6,78 (1H, dd) 6,52 (1H, dd) 5,69 (1H, s ancho) 4,25 - 4,33 (2H, m) 1,95 - 2,05 (1H, m) 1,74 - 1,86 (3H, m) 1,54 - 1,62 (5H, s), 1,00 (3H, t) 0,60 - 0,67 (2H, m).
- 15
- 20

Ejemplos 36, ejemplo 37 y ejemplo 38

5,5-dimetil-3-[6-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2)



- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió 2-amino-2-metil-N-[6-(4-metilcroman-5-il)oxi-3-piridinil]propanamida (compuesto intermedio 215, 22,9 mg, 0,064 mmol) en diclorometano (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TEA (0,051 ml, 0,369 mmol) y la mezcla obtenida se enfrió a 0°C. Se disolvió trifosgeno (21,87 mg, 0,074 mmol) en 1 ml de DCM y la solución obtenida se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron TEA (0,051 ml, 0,369 mmol) y trifosgeno (21,87 mg, 0,074 mmol) disuelto en 1 ml de DCM adicionales a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con 10 ml de DCM. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 2:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título del ejemplo 36 (19,1 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 30
- 35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,30 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 6,61 (1H, dd), 5,74 (1H, s ancho), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 2,97 - 3,11 (1H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 1,62 - 1,70 (1H, m), 1,57 (6H, s), 1,28 (3H, d).

Ambos enantiómeros del ejemplo 36 se separaron por cromatografía quiral preparativa.

- 40 Las condiciones de HPLC preparativa quiral eran las siguientes: Columna: Chiralcel OD-H (25 x 2 cm), 5 μ ; Fase móvil: n-hexano/2-propanol 85:15 % v/v; Caudal: 18 ml/min; UV: 220 nm; Preparación de la muestra: 18 mg disueltos en 1,2 ml de etanol. Concentración de la muestra: 15 mg/ml; Volumen de inyección: 600 μl .

Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó:

Ejemplo 37: 7,1 mg de un sólido blanco (enantiómero 1); Rt (HPLC preparativa quiral) = 21,018 minutos

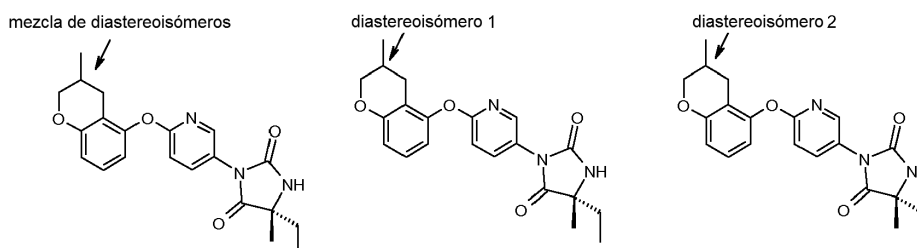
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 6,61 (1H, dd), 5,74 (1H, s ancho), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 2,97 - 3,11 (1H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 1,62 - 1,70 (1H, m), 1,57 (6H, s), 1,28 (3H, d).

Ejemplo 38: 6,9 mg de un sólido blanco (enantiómero 2); Rt (HPLC preparativa quiral) = 25,752 minutos

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 6,61 (1H, dd), 5,74 (1H, s ancho), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 2,97 - 3,11 (1H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 1,62 - 1,70 (1H, m), 1,57 (6H, s), 1,28 (3H, d).

10 Ejemplos 39, ejemplo 40 y ejemplo 41

(5*R*)-5-etil-5-metil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2)



15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió (2*R*)-2-amino-2-metil-N-[6-(3-metilcromen-5-il)oxi-3-piridinil]butanamida (compuesto intermedio 147, 33 mg, 0,088 mmol) en diclorometano (5 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron TEA (0,061 ml, 0,441 mmol) y trifosgeno (26,2 mg, 0,088 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La capa orgánica se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título del ejemplo 39 (26,8 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,95 (1H, dd), 6,74 (1H, dd), 6,64 (1H, dd), 5,95 (1H, s ancho), 4,15 - 4,21 (1H, m), 3,57 - 3,75 (1H, m), 2,70 - 2,84 (1H, m), 2,17 (2H, d), 1,91 - 2,04 (1H, m), 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,01 (3H, d), 0,97 (3H, t).

Ambos diastereoisómeros del ejemplo 39 se separaron por SFC quiral semipreparativa.

Las condiciones de la SFC quiral semipreparativa eran las siguientes: Columna: Chiralpack AD-H (25 x 3 cm), 5 μm; Modificador (Metanol + 0,1% de isopropilamina) al 20%; Caudal 50 ml/min; Presión 120 bar; Temperatura 38°C; detección UV 220 nm; Bucle 750 μl; Inyección 13 mg (en metanol).

30 Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó:

Ejemplo 40: 5,9 mg (diastereoisómero 1); Rt (SFC quiral semipreparativa) = 13,48 minutos

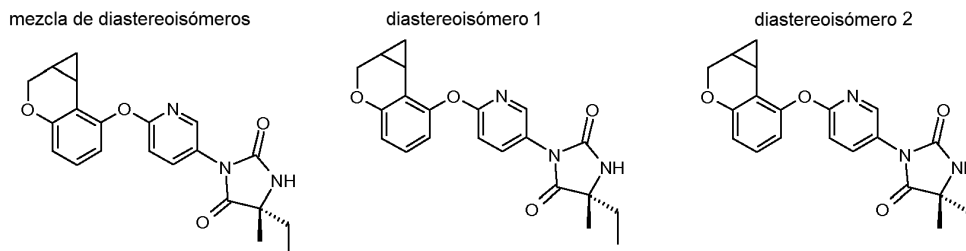
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,95 (1H, dd), 6,74 (1H, dd), 6,64 (1H, dd), 5,95 (1H, s ancho), 4,15 - 4,21 (1H, m), 3,57 - 3,75 (1H, m), 2,70 - 2,84 (1H, m), 2,17 (2H, d), 1,91 - 2,04 (1H, m), 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,01 (3H, d), 0,97 (3H, t).

35 Ejemplo 41: 6,6 mg (diastereoisómero 1); Rt (SFC quiral semipreparativa) = 15,23 minutos

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,95 (1H, dd), 6,74 (1H, dd), 6,64 (1H, dd), 5,95 (1H, s ancho), 4,15 - 4,21 (1H, m), 3,57 - 3,75 (1H, m), 2,70 - 2,84 (1H, m), 2,17 (2H, d), 1,91 - 2,04 (1H, m), 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,01 (3H, d), 0,97 (3H, t).

Ejemplo 42, ejemplo 43 y ejemplo 44

(5*R*)-5-etil-5-metil-3-[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-7-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2)



5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió (2*R*)-*N*-[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-7-iloxi)-3-piridinil]-2-amino-2-metil-butanamida (compuesto intermedio 228, 33 mg, 0,088 mmol) en diclorometano (5 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron TEA (0,091 ml, 0,66 mmol) y trifosgeno (39 mg, 0,131 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las fases se separaron mediante un cartucho separador de fases. La capa orgánica se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 3:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título del ejemplo 42 (42,6 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (2H, d), 5,77 (1H, s ancho), 4,31 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 1,92 - 2,11 (2H, m), 1,72 - 1,83 (1H, m), 1,64 - 1,73 (1H, m), 1,54 (3H, s), 0,97 (3H, t), 0,93 - 1,06 (2H, m).

Ambos diastereoisómeros del ejemplo 42 se separaron por cromatografía quiral preparativa.

20 Las condiciones de cromatografía de HPLC quiral preparativa eran las siguientes: Columna: Chiralpack AD-H (25 x 3 cm), 5 μm; Fase móvil: n-hexano/2-propanol 90/10 % v/v; Caudal: 40 ml/min; UV: 220 nm; Preparación de la muestra: 41 mg disueltos en 4 ml de etanol. Concentración de la muestra: 10,3 mg/ml; Volumen de inyección: 2000 μl.

Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó:

Ejemplo 43: 14,1 mg en forma de sólido blanco (diastereoisómero 1); Rt (HPLC preparativa quiral) = 17,95 minutos

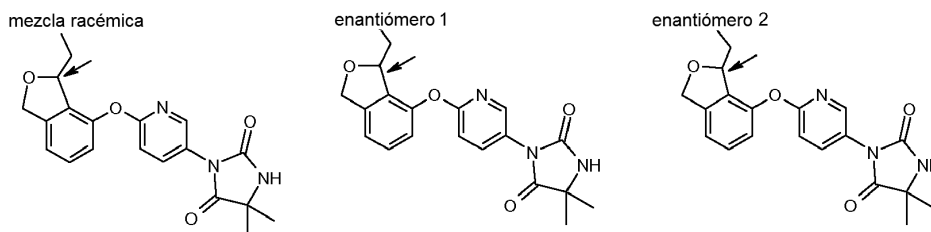
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (2H, d), 5,51 (1H, s ancho), 4,32 (1H, dd), 3,96 (1H, dd), 2,01 - 2,09 (1H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 1,72 - 1,82 (1H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,55 (3H, s), 0,99 - 1,05 (2H, m), 0,95 - 1,01 (3H, m).

Ejemplo 44: 15 mg en forma de sólido blanco (diastereoisómero 2); Rt (HPLC preparativa quiral) = 21,99 minutos

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,72 (2H, d), 5,51 (1H, s ancho), 4,32 (1H, dd), 3,96 (1H, dd), 2,01 - 2,09 (1H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 1,72 - 1,82 (1H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,55 (3H, s), 0,99 - 1,05 (2H, m), 0,95 - 1,01 (3H, m).

Ejemplo 45, ejemplo 46 y ejemplo 47

3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2)



35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió *N*1-[6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-2-metilalaninamida (compuesto intermedio 149, 17,2 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (3 ml) para dar una solución amarillo pálido que se enfrió a 0°C. Se añadió TEA (0,035 ml, 0,252 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de trifosgeno (6,43mg, 0,023 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C

durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 2:1 a 1:2 como eluyentes dando el compuesto del título del ejemplo 45 (15,3 mg) en forma de un sólido blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,97- 7,04 (2H, m), 5,70 (1H, s ancho), 5,23 - 5,30 (1H, m), 5,19 (1H, dd), 5,12 (1H, d), 1,85 - 1,98 (1H, m), 1,67 - 1,80 (1H, m), 1,57 (6H, s), 0,86 - 0,92 (3H, m).

Ambos enantiómeros del ejemplo 45 se separaron por cromatografía quiral preparativa.

10 Las condiciones de HPLC preparativa quiral eran las siguientes: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 u; Fase móvil: n-hexano/2-propanol 85:15 % v/v; Caudal: 18 ml/min; UV: 220 nm; Preparación de la muestra: 15 mg disueltos en 1,0 ml de etanol (la muestra necesita unas gotas de metanol para una solubilización completa). Concentración de la muestra: 15 mg/ml; Volumen de inyección: 1000 µl.

Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó:

Ejemplo 46: 5,6 mg (enantiómero 1); Rt (HPLC preparativa quiral) = 9,877 minutos

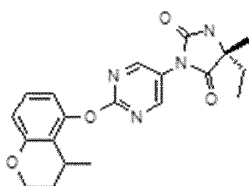
15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,02 (1H, d), 5,14 - 5,24 (2H, m), 5,09 (1H, d), 1,8 - 1,96 (1H, m), 1,65 - 1,79 (1H, m), 1,52 (6H, s), 0,86 (3H, s).

Ejemplo 47: 5,5 mg (enantiómero 2); Rt (HPLC preparativa quiral) = 13,203 minutos

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,02 (1H, d), 5,14 - 5,24 (2H, m), 5,09 (1H, d), 1,8 - 1,96 (1H, m), 1,65 - 1,79 (1H, m), 1,52 (6H, s), 0,86 (3H, s).

Ejemplo 48*, ejemplo 49* y ejemplo 50*

20 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(4-metilcroman-5-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2)



25 A una solución de N1-{2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-croman-5-il)oxi]-5-pirimidinil}-Disovalinamida (compuesto intermedio 219, 78 mg, 0,219 mmol) en diclorometano seco (4 ml) se añadió TEA (0,076 ml, 0,547 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (29,2 mg, 0,098 mmol) en diclorometano seco (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, después se mantuvo en el baño de hielo y se inactivó con agua (10 ml). Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 8:2 a 1:1 como eluyentes, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (66 mg).

30 UPLC_ipqc: 0,99 min, 383 [M+H]⁺.

Ambos diastereoisómeros del ejemplo 48 se separaron por SFC quiral semipreparativa.

35 Las condiciones de la SFC quiral semipreparativa eran las siguientes: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Modificador (etanol + 0,1% de isopropilamina) al 20%; Caudal 2,5 ml/min; Presión 120 bar; Temperatura 38°C; detección UV 210-340 nm.

Esta cromatografía quiral preparativa proporcionó:

Ejemplo 49: 24 mg en forma de sólido blanco (diastereoisómero 1); Rt (SFC preparativa quiral) = 7,583 min

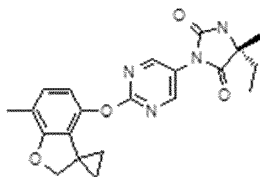
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72 (2H, s), 7,17 (1H, t), 6,79 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,36 (1H, s ancho), 4,25 - 4,35 (1H, m), 4,14 - 4,25 (1H, m), 2,98 - 3,09 (1H, m), 2,06 - 2,20 (1H, m), 1,95 - 2,06 (1H, m), 1,74 - 1,87 (1H, m), 1,70 (1H, d), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,01 (3H, t).

Ejemplo 50: 25 mg en forma de sólido blanco (diastereoisómero 2); Rt (SFC preparativa quiral) = 10,156 min

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72 (2H, s), 7,17 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,38 (1H, s ancho), 4,25 - 4,36 (1H, m), 4,12 - 4,25 (1H, m), 2,94 - 3,12 (1H, m), 2,05 - 2,20 (1H, m), 1,95 - 2,05 (1H, m), 1,75 - 1,87 (1H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,01 (3H, t).

Ejemplo 51*

(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona

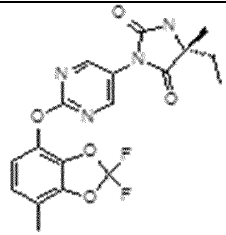
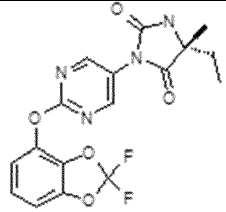
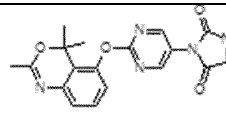


- 5 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 156, 18 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron carbonato potásico (27,6 mg, 0,2 mmol) y después (5R)-3-(2-cloropirimidin-5-il)-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (compuesto intermedio 165, 20 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una
- 10 columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes dando el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,69-8,74 (3H, m), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,63-1,73 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,02-1,06 (2H, m), 0,85-0,92 (5H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,007 min; 395 [M+H]⁺.

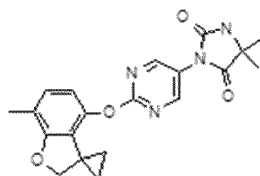
- 15 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 152) por el fenol adecuado. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

Ej.	Estructura	Nombre	Fenol	RMN ¹ H	LCMS
52*		(5R)-3-[2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipirimidin-5-il]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona	3,3-dimetilisocroman-5-ol (compuesto intermedio 170)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,70-8,75 (3H, m), 7,27 (1H, t), 7,06 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,63-1,75 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,18 (6H, s), 0,88 (3H, t).	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,894 min; 397 [M+H] ⁺ .
53*		(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona	7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-ol (compuesto intermedio 176)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,77-8,73 (3H, m), 7,16 (1H, d), 7,07 (1H, d), 4,98 (2H, s), 2,49-2,28 (4H, m), 2,21 (3H, s), 1,89-1,62 (4H, m), 1,41 (3H, s), 0,93-0,86 (3H, m).	LC/MS: N: Rt = 1,997 min 409 [M+H] ⁺ .
54*		(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona	3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 184)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,70 (1H, s ancho), 8,69 (2H, s), 6,98 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,19 (2H, s), 2,12 (3H, s), 1,90-1,50 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,21 (6H, s), 0,86 (3H, t).	UPLC: 1,06 min, 397 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	Nombre	Fenol	RMN ¹ H	LCMS
55*		(5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona	2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol (compuesto intermedio 197)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,78 (2H, s), 8,74 (1H, s ancho), 7,18-7,13 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,84-1,75 (1H, m), 1,71-1,62 (1H, m), 1,40 (3H, s), 0,88 (3H, t).	UPLC: 1,11 min, 407 [M+H] ⁺ ,
56*		(5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona	2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ol (compuesto intermedio 198)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,80 (2H, s), 8,75 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,27 (1H, d), 1,84-1,75 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 0,88 (3H, t).	UPLC: 1,04 min, 393 [M+H] ⁺
57*		(5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona	2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazin-5-ol (compuesto intermedio 202)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,73 (2H, s), 8,71 (1H, s), 7,30-7,25 (1H, m), 6,96 (2H, ddd), 2,01 (3H, s), 1,82-1,58 (2H, m), 1,51 (6H, s), 1,38 (3H, s), 0,85 (3H, t).	

Ejemplo 58*

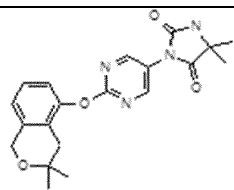
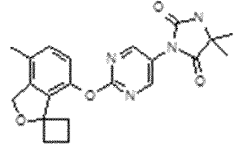
5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



- 5 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 156, 18 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron carbonato potásico (27,6 mg, 0,2 mmol) y después 3-(2-cloropirimidin-5-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (compuesto intermedio 166, 20 mg, 0,083 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes dando el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido beige claro.

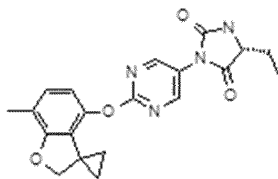
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,74 (1H, s), 8,70 (2H, s), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,42 (6H, s), 1,01-1,06 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,946 min; 380 [M+H]⁺.

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 152) por el fenol adecuado. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

Ej.	Estructura	Nombre	Fenol	RMN ¹ H	LCMS
59*		3-[2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona	3,3-dimetilisocroman-5-ol (compuesto intermedio 170)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,75 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,28 (1H, t), 7,06 (1H, dd), 4,75 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,44 (6H, s), 1,18 (6H, s).	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,822 min; 383 [M+H] ⁺ .
60*		5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona	7-metilespiro[1H-isobenzofurano-3,1'-ciclobutano]-4-ol (compuesto intermedio 176)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,79-8,73 (3H, m), 7,17 (1H, d), 7,07 (1H, d), 4,98 (2H, s), 2,49-2,28 (4H, m), 2,21 (3H, s), 1,89-1,67 (2H, m), 1,43 (6H, s).	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,936 min 395 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 61*

(5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



5

A una solución de (2R)-2-amino-N-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]butanamida (compuesto intermedio 164, 24 mg, 0,068 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió TEA (0,028 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (15 mg, 0,05 mmol) en DCM seco (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes dando el compuesto del título (11 mg) en forma de un sólido blanco.

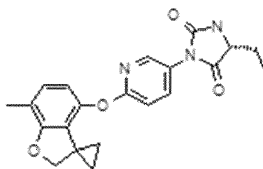
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,75 (1H, s), 8,68 (2H, s), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 4,20-4,25 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 1,66-1,76 (1H, m), 1,02-1,06 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,87-0,92 (2H, m).
LC/MS: QC_3_MIN: Rt 1,955 min; 381 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 62*

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona



A una solución de (2R)-2-amino-N-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]butanamida (compuesto intermedio 160, 40 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (5 ml) se añadió TEA (0,042 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (23,7 mg, 0,08 mmol) en DCM seco (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes dando el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido blanco.

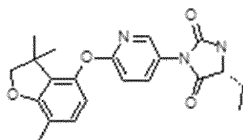
20

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,19-4,24 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,10-1,14 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,87-0,92 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,025 min; 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 63*

5 (5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona

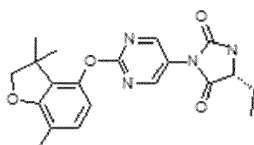


10 Se disolvió (2R)-2-amino-N-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}butanamida (compuesto intermedio 188, 300 mg, 0,84 mmol) en acetato de etilo (6 ml). Se añadió trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (100 mg, 0,34 mmol) en acetato de etilo (6 ml). Al final de la adición la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para obtener un sólido céreo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano/acetato de etilo 70:30 a ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyentes dando el compuesto del título (166 mg) en forma de una espuma blanca.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,61 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,47 (1H, d), 4,21 (2H, s), 4,18 (1H, s ancho), 2,13 (3H, s), 1,86-1,76 (1H, m), 1,75-1,64 (1H, m), 1,25 (6H, s), 0,95 (3H, t). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 173,2, 162,5, 158,6, 155,4, 148,2, 145,2, 138,5, 130,0, 126,1, 124,3, 115,7, 114,4, 110,6, 83,6, 57,5, 42,2, 26,0, 24,4, 14,4, 8,8.

Ejemplo 64*

20 (5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona

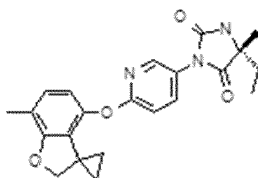


25 Se disolvió {(1R)-1-[(2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil]amino)carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 191, 213 mg, 0,47 mmol) en HCl 5-6 N en isopropanol (1 ml) y la solución resultante se calentó a 35°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción después se concentró a vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de K₂CO₃ al 5% (30 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (55 mg, 0,185 mmol) en acetato de etilo (5 ml) en 10 minutos. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyente dando el compuesto del título (161 mg) en forma de un sólido blanco.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72 (1H, s), 8,66 (2H, s), 7,03-6,93 (1H, m), 6,55 (1H, d), 4,18 (2H, s), 2,12 (3H, s), 1,87-1,61 (2H, m), 1,2 (6H, s), 1,15 (1H, t), 0,94 (3H, t). MS₂ (ESI): 383 [M+H].

Ejemplo 65*

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridinil]imidazolidina-2,4-diona



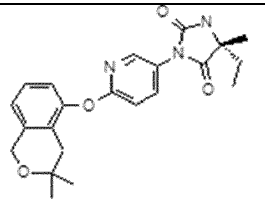
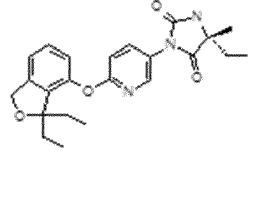
40 A una solución de trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido de la adición (adición lenta) de una solución de 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 158, 27 mg, 0,1 mmol) en DCM seco

(2ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Después de esto, se añadió una solución de hidrocloreto del (R)-2-amino-2-metil-butirato de metilo (33 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 M (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma amarilla.

La urea se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes, dando el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido blanco.

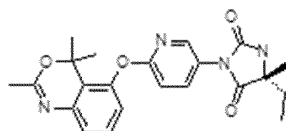
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,60 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,46 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,10-1,14 (2H, m), 0,84-0,92 (5H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,076 min; 394 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo la 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 154) por la anilina adecuada. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

Ej.	Estructura	Nombre	Anilina	RMN ¹ H	LCMS
66*		(5R)-3-[6-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxi-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona	6-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 172)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,11 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,25 (1H, t), 7,13 (1H, d), 7,00 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,61-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, s), 1,18 (6H, s) 0,87 (3H, t).	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,962 min; 396 [M+H] ⁺ .
67*		(5R)-3-[6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona	6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofurano-4-il)oxi]piridin-3-amina (compuesto intermedio 180)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,61 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,89-7,87 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,10 (1H, d), 5,08 (2H, s), 1,85-1,61 (6H, m), 1,40 (3H, s), 0,88 (3H, t), 0,67 (6H, t).	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,067 min; 410 [M+H] ⁺ .

20 Ejemplo 68*

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona

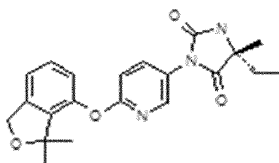


A una solución de (2R)-2-amino-2-metil-N-[6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-3-piridil]butanamida (compuesto intermedio 205, 143 mg, 0,37 mmol) y TEA (0,21 ml) en acetato de etilo (2,5 ml) a 0°C, se añadió gota a gota trifosgeno (44 mg, 0,15 mmol) disuelto en acetato de etilo (2,5 ml) en 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separaron las fases y la acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,17 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,84 (1H, d), 2,01 (3H, s), 1,81-1,70 (1H, m), 1,69 - 1,59 (1H, m), 1,54 (6H, s), 1,37 (3H, s), 0,84 (3H, t).

Ejemplo 69*

(5R)-3-{6-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona

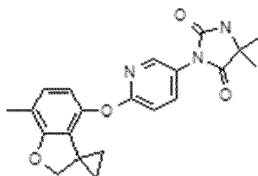


5 Se disolvió 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 193, 68 mg, 0,4 mmol) y (5R)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (compuesto intermedio 194, 126 mg, 0,48 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadió K₂CO₃ (143 mg, 1,03 mmol). La suspensión resultante se calentó a 130°C con irradiación de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml), y después se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyente, dando el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 7,22-7,03 (2H, m), 6,96 (1H, d), 4,99 (2H, s), 1,80-1,57 (2H, m), 1,37 (6H, s), 1,36 (3H, s), 0,84 (3H, s). MS₂ (ESI): 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 70*

15 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridinil]imidazolidina-2,4-diona



20 A una solución de trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido de la adición (adición lenta) de una solución de 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 158, 27 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Después de esto, se añadió una solución de hidrocloreto de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (30 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (2ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 M (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma amarilla.

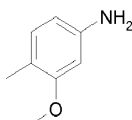
25 La urea se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe (10 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes, dando el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,62 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,43 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,40 (6H, s), 1,08-1,13 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,85-0,90 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,016 min; 380 [M+H]⁺.

35 Los siguientes compuestos intermedios de referencia y ejemplos describen la preparación de compuestos para usar en los ensayos.

Compuesto intermedio de referencia R1

4-metil-3-(metiloxi)anilina



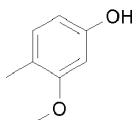
40 A una solución de 1-metil-2-(metiloxi)-4-nitrobenceno (2,5 g, 14,96 mmol) en metanol (50 ml) se añadió Ni-Raney (~2 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (1 atm). El

catalizador se separó por filtración y el residuo se purificó por cartucho de SCX (50 g) para dar el compuesto del título (1,86 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,73 (1H, d), 6,19 (1H, d), 6,05 (1H, dd), 4,85 (2H, s), 3,68 (3H, s), 1,97 (3H, s); UPLC_B: 0,62 min, 138 [M+H]⁺.

5 Compuesto intermedio de referencia R2

4-metil-3-(metiloxi)fenol

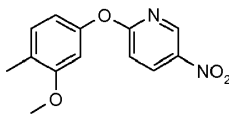


10 A una suspensión de 4-metil-3-(metiloxi)anilina (compuesto intermedio de referencia R1, 1,86 g) en agua (100 ml)/H₂SO₄ (30 ml, 563 mmol) a 0°C se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (1,029 g, 14,91 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de H₂SO₄ al 98% (20 ml) en agua (80 ml) precalentada a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con Et₂O (2x200 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1,86 g) en forma de un aceite rojo/marrón.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,14 (1H, s ancho), 6,87 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,24 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 2,01 (3H, s); UPLC_B: 0,63 min, 137 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio de referencia R3

2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina

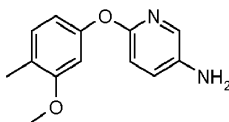


20 A una solución de 4-metil-3-(metiloxi)fenol (compuesto intermedio de referencia R2, 400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml), se añadieron carbonato potásico (1200 mg, 8,69 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (551 mg, 3,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 115°C. La reacción se inactivó con agua (10 ml), se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (2 veces con 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 100 g) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 8/2. La evaporación dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (570 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,16 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,68 - 6,73 (1H, m), 6,83 - 6,86 (1H, m), 7,24 - 7,18 (2H, m), 8,64 - 8,58 (1H, m), 9,08 - 9,02 (1H, m); UPLC_B: 0,93 min, 261 [M+H]⁺.

30 Compuesto intermedio de referencia R4

6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina

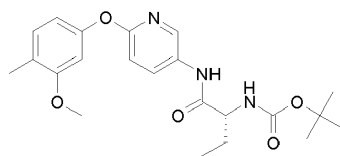


35 A una solución de 2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina (compuesto intermedio de referencia R3, 568 mg) en tetrahidrofurano (25 ml)/agua (12,50 ml), se añadieron hierro (609 mg, 10,91 mmol) y después cloruro amónico (584 mg, 10,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y la solución se diluyó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage con una columna SNAP de 50 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 8/2 a 1/1. La evaporación dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (465 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,54 (1H, d), 7,06 (2H, ddd), 6,72 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 5,07 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,10 (3H, s); UPLC_B: 0,72 min, 231 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia R5

((1R)-1-((6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



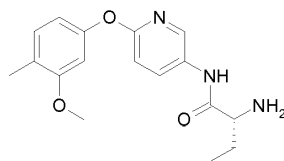
5 A una solución de ácido (2R)-2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (106 mg, 0,521 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (2 ml) se añadieron DIPEA (0,152 ml, 0,869 mmol) y después TBTU (181 mg, 0,565 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio de referencia R4, 100 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó

10 y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (180 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,13 (1H, s ancho), 8,31 - 8,37 (1H, m), 8,02 - 8,10 (1H, m), 7,09 - 7,16 (1H, m), 7,01 - 7,08 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,51 - 6,58 (1H, m), 3,91 - 4,03 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,50-1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 0,90 (3H, t); UPLC_B: 0,91 min, 416 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia R6

(2R)-2-amino-N-(6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)butanamida

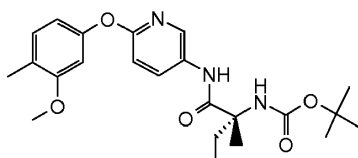


20 A una solución de ((1R)-1-((6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R5, 175 mg) en diclorometano seco (DCM) (6 ml), se añadió lentamente TFA (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó por cartucho de SCX (5 g) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (122 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,36 - 8,42 (1H, m), 8,11 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,67-6,73 (1H, m), 6,54 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 3,24 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,42 - 1,56 (1H, m), 0,90 (3H, t); UPLC_B: 0,74 min, 316 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia R7

((1R)-1-metil-1-((6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



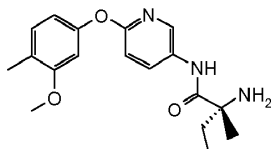
30 A una solución de N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-D-isovalina (94 mg, 0,434 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se añadieron DIPEA (0,114 ml, 0,651 mmol) y HATU (165 mg, 0,434 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió 6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinamina (compuesto intermedio de referencia R4, 50 mg). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esa temperatura. La mezcla se inactivó con salmuera (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 60/40 (sistema Biotage) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg).

35

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,60 (1H, s ancho), 9,10 (1H, s ancho), 8,31 (1H, s ancho), 8,03 (1H, s ancho), 7,12 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,72-1,86 (1H, m), 1,60-1,72 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,33 (3H, s), 0,78 (3H, t); UPLC: 0,87 min, 430 [M+H] $^+$

Compuesto intermedio de referencia R8

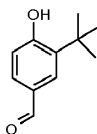
5 N^1 -(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-isovalinamida



10 A una solución de ((1R)-1-metil-1-[[[6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R7, 65 mg) en diclorometano seco (3 ml) enfiada a 0°C, se añadió gota a gota TFA (0,700 ml, 9,08 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml) añadida a 0°C, y se extrajo con diclorometano (3x7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg).

Compuesto intermedio de referencia R9

3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxibenzaldehído

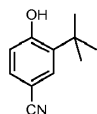


15 Se disolvió 2-(1,1-dimetiletil)fenol (10 g, 66,67 mmol) en 40 ml de MeOH y se añadió gota a gota NaOH (40 g, 1 mol) disuelto en 40 ml de agua. Después se añadieron 40 ml de CHCl_3 (durante el transcurso de 1 h) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 4 M hasta que la solución alcanzó pH 5-6. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 80:20, después meseta a 80:20) dando 766 mg del compuesto del título.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,62 (1H, s), 9,79 (1H, s), 7,73 (1H, s ancho), 7,67 - 7,57 (1H, m), 7,01 - 6,90 (1H, m), 1,38 (9H, s); UPLC_ipqc: 0,97 min, 177 [M-H] $^-$.

25 Compuesto intermedio de referencia R10

3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxibenzonitrilo

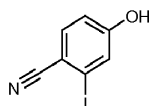


30 Se agitaron el 3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxibenzaldehído (compuesto intermedio de referencia R9, 550 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (322 mg, 4,63 mmol) en 8,0 ml de ácido acético a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se vertió en Et_2O y se lavó una vez con agua y una vez con NaOH (solución acuosa al 5%). Las fases acuosas recogidas se extrajeron con Et_2O (2 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se trituraron con pentano, dando 540 mg del compuesto del título.

35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,92 (1H, s ancho), 7,53 - 7,45 (2H, m), 6,92 (1H, d), 1,34 (9H, s); UPLC_ipqc: 1,03 min, 174 [M-H] $^-$.

Compuesto intermedio de referencia R11

4-hidroxi-2-yodobenzonitrilo

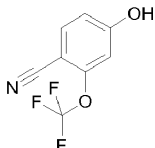


5 A una solución de 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo (5,0 g, 20,24 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) se añadió trimetilsilanolato de potasio (1,18 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se añadió una solución acuosa tampón de pH 3 hasta pH ~5. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (4,90 g) en forma de un sólido marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,92 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, d), 6,93 (1H, dd); UPLC_ipqc: 0,81 min, 244 [M-H]-.

Compuesto intermedio de referencia R12

4-hidroxi-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo



10 Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo (A y B) y después se combinaron las dos mezclas de reacción para llevar a cabo el tratamiento y purificación.

15 Reacción A: A una solución de 4-metoxi-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (50 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió gota a gota solución de BBr₃ 1 M en DCM (0,69 ml, 0,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas 5 veces (parámetros de ajuste: T= 100°C, t= 1 hora) añadiendo solución adicional de BBr₃ 1 M en DCM (1 ml) cada vez. La cantidad total de solución de BBr₃ 1 M en DCM usada era 4,69 ml.

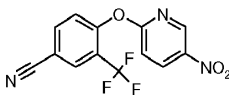
20 Reacción B: En un vial se añadieron gota a gota 4-metoxi-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (750 mg, 3,45 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y después solución de BBr₃ 1 M en DCM (10,36 ml, 10,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas durante 1 hora (ajuste T= 100°C). A la mezcla de reacción se añadió solución adicional de BBr₃ 1 M en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas tres veces más (parámetros de ajuste: T= 100°C, t= 1,5 horas), añadiendo solución adicional de BBr₃ 1 M en DCM (0,8 ml) cada vez. La cantidad total de solución de BBr₃ 1 M en DCM usada era 13,76 ml.

25 Las dos mezclas de reacción A y B se añadieron gota a gota a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el pH se ajustó a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (1x) y con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron hasta sequedad, para dar el compuesto del título en mezcla con material de partida sin reaccionar (1,48 g) en forma de un aceite negro. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,35 (1H, s), 7,82 (1H, d), 6,91 - 6,98 (2H, m); UPLC_ipqc: 0,88 min, 204 [M+H]⁺, 202 [M-H]⁻.

30 Compuesto intermedio de referencia R13

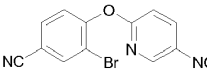
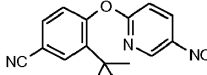
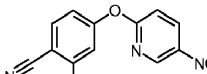
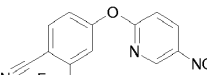
4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo



35 Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (70 mg, 0,44 mmol), 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (91 mg, 0,49 mmol), K₂CO₃ (92 mg, 0,66 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 50°C durante la noche. Se añadió agua (4 ml) y se formó un precipitado. El sólido se separó por filtración y se trituró con MeOH para dar el compuesto del título (85 mg) en forma de un sólido parduzco.

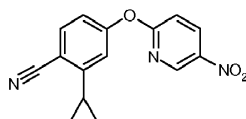
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,99 (1H, d), 8,60 (1 H, dd), 8,07 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,19 - 7,32 (1 H, m); UPLC_ipqc: 1,1 min, 310 [M+H]⁺.

40 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, haciendo reaccionar el halogeno-nitroarilo adecuado tal como 2-cloro-5-nitropiridina, 2-cloro-5-nitropirimidina, 1-fluoro-4-nitrobenceno etc. con el fenol adecuadamente sustituido a una temperatura adecuada, opcionalmente con irradiación de microondas. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

R 14		3-bromo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo	2-cloro-5-nitropiridina	3-bromo-4-hidroxi-benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,01 (1 H, s ancho), 8,65 - 8,56 (1 H, m), 8,02 (1H, s), 7,75 (1 H, d), 7,38 (1H, d), 7,25 (1H, d)	1,08 min, 320 [M] ⁺ , patrón de Br
R 15		3-(1,1-dimetiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo	2-cloro-5-nitropiridina	3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R10)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,09-9,04 (1H, m), 8,74 - 8,64 (1H, m), 7,87 (1H, s ancho), 7,83 - 7,77 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,33 (1H, d), 1,32 (9H, s)	1,23 min, 298 [M+H] ⁺
R 16		2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo	2-cloro-5-nitropiridina	4-hidroxi-2-yodobenzonitrilo (compuesto intermedio de referencia 11)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,08 (1H, d), 8,70 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,41 (1H, d)	1,10 min
R 17		4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo	2-cloro-5-nitropiridina	4-hidroxi-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia 12)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,02 - 9,11 (1H, m), 8,55 - 8,65 (1H, m), 7,82 (1 H, d), 7,25 - 7,35 (2 H, m), 7,20 (1 H, d)	1,14 min, 326 [M+H] ⁺

Compuesto intermedio de referencia R18

2-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo

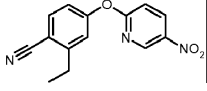


- 5 Preparación de la solución de organometálico: A una solución de ZnCl₂ 0,5 M en THF (9 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (9 ml) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a t.a.

A una solución de 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R16, 550 mg) y Pd(tBu₃P)₂ (76 mg, 0,15 mmol), calentada a 60°C, se añadieron 6 ml de la solución de organometálico previamente formado y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C. Se añadieron 6 ml adicionales de solución de organometálico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a 60°C. Se añadieron 6 ml adicionales de solución de organometálico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a 60°C. Después de enfriar, la reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 50 g), eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20 dando el compuesto del título (400 mg) en forma de sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,06 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,01 (1H, dd), 2,17 - 2,27 (1H, m), 1,10 - 1,19 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,13 min, 282 [M+H]⁺.

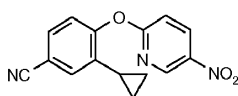
Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el bromuro de ciclopropilmagnesio por el reactivo de Grignar adecuado para formar el reactivo de organocinc.

R19		2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo	Bromuro de etilmagnesio	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,06 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,10 - 7,17 (2H, m), 2,95 (2H, q), 1,35 (3H, t)	1,12 min, 270 [M+H] ⁺
-----	---	---	-------------------------	--	----------------------------------

5

Compuesto intermedio de referencia R20

3-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



En un vial se disolvió 3-bromo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R14, 800 mg) en 16,0 ml de tolueno. Se añadió ácido ciclopropilborónico (1073,8 mg, 12,5 mmol) seguido de Pd(OAc)₂ (56,1 mg, 0,25 mmol) y (Cy)₃P (70,0 mg, 0,25 mmol). Después, se añadió una solución acuosa (8,0 ml de agua) de K₃PO₄ (1855,0 mg, 8,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se repartió entre salmuera y EtOAc y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 80:20) dando 634 mg del compuesto del título.

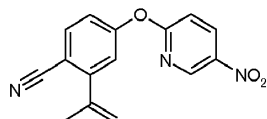
10

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,04 (1H, s ancho), 8,69 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,41 (2H, t), 1,90 - 1,80 (1H, m), 0,90 - 0,73 (4H, m); UPLC_ipqc: 1,12 min, 282 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia R21

2-(1-metiletenil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



A una solución de 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R16, 5,0 g) en DMF (50 ml) se añadieron K₃PO₄ (5,77 g, 27,24 mmol), Pd(tBu₃)₂ (696 mg, 1,36 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletenil)-1,3,2-dioxaborolano (3,84 ml, 20,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 110°C. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (3x50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 100 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20 para dar el compuesto del título (1,8 g) en forma de sólido blanco.

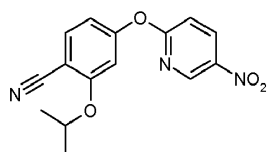
25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,08 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,40 (2H, d), 5,46 (1H, s), 5,32 (1H, s), 2,16 (3H, s); UPLC_ipqc: 1,14 min, 282 [M+H]⁺.

30

Compuesto intermedio de referencia R22

2-[(1-metiletil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



En un vial se disolvieron 2,4-dihidroxibenzonitrilo (300 mg, 2,2 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (351,96 mg, 2,22 mmol) y K₂CO₃ (920 mg, 6,62 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se calentó durante q hora con irradiación de microondas (temperatura de ajuste: 110°C). La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y agua, se acidificó con solución acuosa de HCl 1 N hasta pH= 2, se separaron las fases y las orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró el sólido y el disolvente se separó dando el 2-hidroxi-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo bruto (664 mg) en forma de un sólido

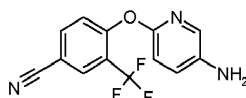
35

marrón. A una solución de de este producto bruto en DMF seca (5 ml) se añadieron carbonato potásico (460 mg, 3,33 mmol) y bromuro de isopropilo (313 μ l, 3,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. La reacción se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 75:25, dando el compuesto del título (260 mg) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,06 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 7,61 - 7,67 (1H, m), 7,15 (1H, d), 6,76 - 6,84 (2H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 1,44 (6H, d).

Compuesto intermedio de referencia R23

10 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo



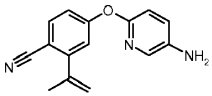
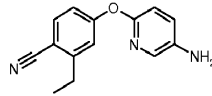
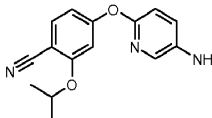
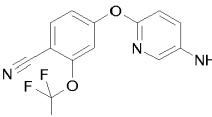
A una solución de 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R13, 83 mg) en THF (3 ml) / agua (1,5 ml) se añadió a temperatura ambiente, hierro (75 mg, 1,34 mmol) y NH₄Cl (72 mg, 1,34 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite lavando con EtOAc y agua. A la mezcla filtrada se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Companion, cartucho de Si 2 x 12 g, ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (72 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,97 (1H, s), 7,69 - 7,79 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 6,93 (1 H, d); UPLC_ipqc: 0,91 min, 280 [M+H]⁺.

Los compuestos anteriores se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R13) por el nitroderivado adecuado. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice o NH; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado). En algunos casos se llevó a cabo la purificación por SCX (MeOH y después solución de amoníaco 2 M en MeOH) antes de la cromatografía ultrarrápida habitual.

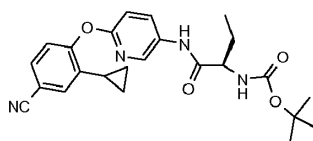
25

R24		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo	3-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R20)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,61- 7,52 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,16-7,09 (1H, m), 6,89 (2H, t), 5,19 (2H, s ancho), 2,14-2,04 (1H, m), 0,97-0,89 (2H, m), 0,82 -0,75 (2H, m)	0,86 min, 252 [M+H] ⁺
R25		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo	3-(1,1-dimetiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R15)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,72 (1H, s ancho), 7,65-7,57 (2H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 6,89-6,78 (2H, m), 5,28-5,19 (2H, m), 1,39 (9H, s)	1,02 min, 268 [M+H] ⁺

R26		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(1-metiletenil)benzonitrilo	2-(1-metiletenil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R21)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,79 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 5,40 (1H, s), 5,28 (2H, s ancho), 5,23 (1H, s), 2,12 (3H, s)	0,90 min, 252 [M+H] ⁺
R27		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo	2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R19)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,77 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 3,62 (2H, s ancho), 2,86 (2H, q), 1,29 (3H, t)	0,86 min, 240 [M+H] ⁺
R28		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo	2-[(1-metiletil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R22)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,63 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,51 (1H, dd), 5,29 (2H, s ancho), 4,66 - 4,77 (1H, m), 1,29 (6H, d)	0,89 min, 270 [M+H] ⁺
R29		4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo	4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R16)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 6,89 (1H, d)	0,94 min, 296 [M+H] ⁺

Compuesto intermedio de referencia R30

{(1R)-1-[(6-[(4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se disolvió ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (121,4 mg, 0,60 mmol) en N,N-Dimetilformamida (1 ml). Se añadieron N,N-Diisopropiletilamina (0,126 ml, 0,72 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (227,2 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. Se disolvió 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R24, 100 mg) en 1,0 ml de DMF y la solución obtenida se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se evaporó a vacío y el producto bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50, después meseta a 50:50) dando 133 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,42 (1 H, s ancho), 8,20-8,10 (2H, m), 7,51-7,44 (1 H, m), 7,32-7,23 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,03-6,95 (1H, m), 4,95 (1H, s ancho), 4,16-4,05 (1H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,77-1,68 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,04 (3H, t), 0,95-0,88 (2H, m), 0,71-0,64 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,14 min, 437 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico con el aminoácido adecuado y 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (compuesto intermedio 165) con la anilina adecuada. La reacción se llevó a cabo a una

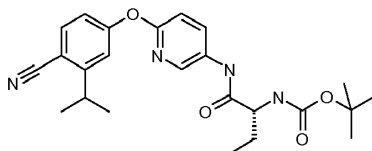
temperatura adecuada en el intervalo de t.a. a temperatura alta. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

R 31		((1R)-1-[[6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico	4-[[5-amino-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R25)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,20 (1H, s ancho), 8,38 (1H, s ancho), 8,20-8,11 (1H, m), 7,77 (1H, s ancho), 7,70-7,64 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,05 (2H, d), 4,04-3,91 (1H, m), 1,77 -1,55 (2H, m), 1,41-1,34 (18H, m), 0,93-0,87 (3H, m)	1,25 min, 453 [M+H] ⁺ .
R 32		((1R)-1-[[6-[[4-ciano-3-(1-metiletenil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico	4-[[5-amino-2-piridinil]oxi]-2-(1-metiletenil)benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R26)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,21 (1 H, s ancho), 8,39 - 8,47 (1 H, m), 8,17(1 H, dd), 7,86 (1 H, d), 7,24 (1 H, d), 7,17 (2 H, d), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 5,43 (1 H, s), 5,27 (1 H, s), 3,95 - 4,05 (1 H, m), 2,14 (3 H, s), 1,57 - 1,79 (2 H, m), 1,40 (9 H, s), 0,92 (3 H, t)	1,16 min, 437 [M+H] ⁺
R 33		((1R)-1-[[6-[[4-ciano-3-etilfenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico	4-[[5-amino-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R27)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,25 (1H, s) 8,43 (1H, d) 8,16 (1H, dd) 7,80 (1H, d) 7,20 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,05 - 7,11 (2H, m) 3,94 - 4,02 (1H, m) 2,79 (2H, q) 1,53 - 1,76 (2H, m) 1,39 (9H, s) 1,21 (3H, t) 0,91 (3H, t)	

R 34		[(1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1,1-dimeteil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimeteililo	ácido (2R)-2-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)butanoico	4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1,1-dimeteil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R28)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,24 (1H, s ancho), 8,42 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 4,70-4,81 (1H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 1,54 - 1,77 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,30 (6H, d), 0,91 (3H, t)	1,15 min, 455 [M+H] ⁺
R 35		[(1R)-1-((6-((4-ciano-3-(trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimeteililo	ácido (2R)-2-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)butanoico	4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (compuesto intermedio de referencia R29)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,64 (1H, s ancho), 8,26 (1H, d), 8,15 - 8,23 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,02 (1H, d), 4,93 - 5,06 (1H, m), 4,10 - 4,21 (1H, m), 1,93 - 2,12 (1H, m), 1,67 - 1,83 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,06 (3H, t)	1,18 min, 481 [M+H] ⁺ , 479 [M-H] ⁻

Compuesto intermedio de referencia R36

((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1,1-dimeteil)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimeteililo

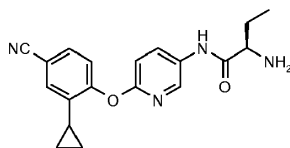


- 5 A una solución de ((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1,1-dimeteil)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimeteililo (compuesto intermedio de referencia R32, 73 mg) en MeOH (10 ml) se añadió Pd al 10% p/p sobre carbón activado (14 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en atmósfera de H₂ (P= 1 atm). El catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 75:25 a 40:60, dando el compuesto del título (62 mg) en forma de sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,24 (1H, s ancho), 8,42 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,07 - 7,11 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 3,95 - 4,02 (1H, m), 3,19 - 3,27 (1H, m), 1,57 - 1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,26 (6H, d), 0,91 (3H, t); UPLC_{ipqc}: 1,20 min, 439 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia R37

(2*R*)-2-amino-*N*-{6-[(4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil}butanamida



5 Se disolvió el {(1*R*)-1-[(6-[(4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R30, 133 mg) en DCM (6 ml) y, a 0°C, se añadió lentamente TFA (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h. Después de separar los compuestos volátiles, el producto bruto obtenido se cargó en un cartucho de SCX y se eluyó con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH, dando 102 mg del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (1H, s ancho), 8,32 - 8,18 (2H, m), 7,51 - 7,43 (1H, m), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,08 (1H, d), 6,99 (1H, d), 3,59 - 3,51 (1H, m), 2,06 - 1,95 (2H, m), 1,73 - 1,63 (1H, m), 1,03 (3H, t), 0,95 - 0,89 (2H, m), 0,74 - 0,63 (2H, m); UPLC_ipqc: 0,68 min, 337 [M+H]⁺.

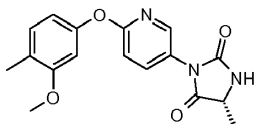
15 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el {(1*R*)-1-[(6-[(4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R30) con la amina protegida con N-BOC adecuada. Los productos finales se purificaron por SCX (MeOH y después solución de amoníaco 2 M en MeOH) y las fracciones eluidas con amoníaco, que contenían el producto, se concentraron para proporcionar la base libre. Alternativamente, después de separar los productos volátiles, se añadió al producto bruto recogido en un disolvente orgánico adecuado, solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separaron las dos fases y la capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó dando el compuesto final como la base libre.

R 38		(2 <i>R</i>)-2-amino- <i>N</i> -{6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil}butanamida	((1 <i>R</i>)-1-[(6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R31)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,43 (1H, s ancho), 8,25-8,15 (1H, m), 7,78 (1H, s ancho), 7,70-7,65 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,20-3,15 (1H, m), 1,74-1,61 (1H, m), 1,57-1,45 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,93 (3H, t)	0,79 min, 353 [M+H] ⁺
R 39		(2 <i>R</i>)-2-amino- <i>N</i> -{6-[[4-ciano-3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil}butanamida	((1 <i>R</i>)-1-[(6-[[4-ciano-3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R36)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,48 (1H, d) 8,22 (1H, dd) 7,79 (1H, d) 7,24 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,05 (1H, dd) 3,19-3,30 (2H, m) 1,61-1,74 (1H, m) 1,45-1,56 (1H, m) 1,26 (6H, d) 0,91 (3H, t)	0,76 min, 339 [M+H] ⁺
R 40		(2 <i>R</i>)-2-amino- <i>N</i> -{6-[[4-ciano-3-etilfenil]oxi]-3-piridinil}butanamida	{(1 <i>R</i>)-1-[(6-[[4-ciano-3-etilfenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R33)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,48 (1H, d) 8,22 (1H, dd) 7,80 (1H, d) 7,19 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,07 (1H, dd) 3,22-3,29 (1H, m) 2,79 (2H, q) 1,60 - 1,74 (1H, m) 1,44 - 1,56 (1H, m) 1,21 (3H, t) 0,91 (3H, t)	

R 41		(2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida	[(1R)-1-((6-((4-ciano-3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil)amino)-carbonil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R34)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,70 (1H, s ancho), 8,26 - 8,38 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,01 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,68 (1H, dd), 4,52 - 4,66 (1H, m), 3,45-3,54 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,41 (6H, d), 1,06 (3H, t)	
R 42		(2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida	[(1R)-1-((6-((4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil)amino)-carbonil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio de referencia R35)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,76 (1H, s), 8,25 - 8,43 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 3,44 - 3,59 (1H, m), 1,53-2,12 (2H, m), 1,07 (3H, t)	0,72 min, 381 [M+H] ⁺ , 379 [M-H] ⁻ .

Ejemplo de referencia RE1

(5R)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona



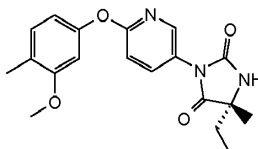
5 Método A

A una solución de (2R)-2-amino-N-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (compuesto intermedio de referencia R6, 120 mg) en diclorometano seco (8 ml) se añadió TEA (0,265 ml, 1,903 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (50,8 mg, 0,171 mmol) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (2 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) con, como eluyente, un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 80/20 a ciclohexano/acetato de etilo 50/50, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (108 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,61 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 4,25 - 4,18 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 - 1,62 (2H, m), 0,95 (3H, t): UPLC_B: 0,79 min, 342 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia RE2

(5R)-5-etil-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona

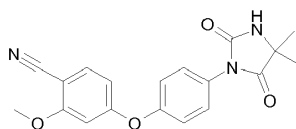


A una solución de N1-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-isovalinamida (compuesto intermedio de referencia R8 42 mg) en diclorometano seco (6 ml), se añadió TEA (0,089 ml, 0,638 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (17,03 mg, 0,057 mmol) en diclorometano seco (1,500 ml). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora, después se añadió gota a gota otra vez una solución de trifosgeno (17,03 mg, 0,057 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1,500 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, se mantuvo en el baño de hielo y se inactivo con agua (10 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se extrajo con diclorometano (3x7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 50/50 como eluyentes (sistema Biotage). Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,62 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,57-1,86 (2H, m), 1,39 (3H, s), 0,86 (3H, t); UPLC_B: 0,83 min, 354 [M-H]⁺.

Método para los ejemplos de referencia RE3 a RE8

15 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo

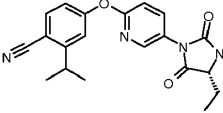
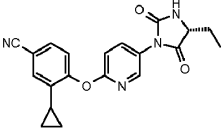
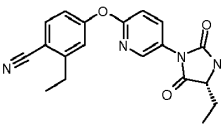
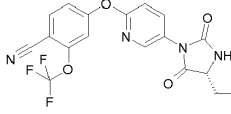


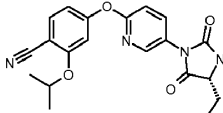
Se disolvió la N¹-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida (77,0 mg) en DCM (10 ml). Se añadió trietilamina (0,218 ml, 1,57 mmol) y la mezcla obtenida se enfrió a 0°C. Se disolvió el carbonato de bis(triclorometilo) (68,1 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de DCM y la solución obtenida se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se evaporó a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50 en 10 VC; después ciclohexano/EtOAc 50:50 durante 10 VC) para obtener 65,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (1 H, s ancho), 7,72 (1 H, d) 7,42 - 7,49 (2 H, m) 7,19 - 7,29 (2 H, m) 6,97 (1 H, d) 6,57 (1 H, dd) 3,89 (3 H, s) 1,41 (6 H, s); UPLC_ipqc: 0,93 min, 352 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo la N¹-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida por la amina adecuada. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

RE3		3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[[4R]-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo	(2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]butanamida (compuesto intermedio de referencia R38)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,64 (1H, s ancho), 8,19 (1H, s ancho), 7,96 - 7,90 (1H, m), 7,82 (1H, s ancho), 7,76-7,68 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,19 (1H, d), 4,25-4,17 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,76 - 1,66 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,95 (3H, t)
-----	--	---	---	---

RE4		4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo	(2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (compuesto intermedio de referencia R39)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (1H, s) 8,19 (1H, d) 7,93 (1H, dd) 7,84 (1H, d) 7,36 (1H, d) 7,28 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 4,19-4,25 (1H, m) 3,21- 3,30 (1H, m) 1,77-1,87 (1H, m) 1,65-1,76 (1H, m) 1,27 (6H, d) 0,96 (3H, t)	1,03 min, 365 [M+H] ⁺
RE5		3-ciclopropil-4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)benzonitrilo	(2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-2-ciclopropilfenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (compuesto intermedio de referencia R37)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,64 (1H, s ancho), 8,14 - 8,11 (1H, m), 7,96-7,84 (1H, m), 7,71 - 7,66 (1H, m), 7,52 (1H, s ancho), 7,29 (2H, d), 4,24 - 4,18 (1H, m), 1,97 - 1,89 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 0,95 (3H, t), 0,91-0,85 (2H, m), 0,81-0,75 (2H, m)	0,98 min, 363 [M+H] ⁺
RE6		4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo	(2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-3-etilfenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (compuesto intermedio de referencia R40)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,66 (1H, s) 8,19 (1H, dd) 7,93 (1H, dd) 7,85 (1H, d) 7,32 (1H, d) 7,28 (1H, dd) 7,19 (1H, dd) 4,19-4,25 (1H, m) 2,82 (2H, q) 1,77 - 1,88 (1H, m) 1,65-1,77 (1H, m) 1,23 (3H, t) 0,96 (3H, t)	0,98 min, 351 [M+H] ⁺
RE7		4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-((trifluorometil)oxi)benzonitrilo	(2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-3-((trifluorometil)oxi)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (compuesto intermedio de referencia R42)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (1H, s), 8,19 - 8,26 (1H, m), 8,14 (1H, d), 7,94 - 8,02 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,43 - 7,51 (1H, m), 7,36 (1H, d), 4,18 - 4,27 (1H, m), 1,63 - 1,91 (2H, m), 0,96 (3H, t)	1,02 min, 407 [M+H] ⁺ , 405 [M-H] ⁻

RE8		4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-((1-metiletil)oxi)benzocnitrilo	(2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-((1-metiletil)oxi)fenil)-oxi)-3-piridinil]butanamida (compuesto intermedio de referencia R41)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 4,74-4,85 (1H, m), 4,17 - 4,26 (1H, m), 1,76 - 1,89 (1H, m), 1,65 - 1,76 (1H, m), 1,31 (6H, d), 0,96 (3H, t)	1,00 min, 381 [M+H] ⁺ .
-----	---	---	---	---	------------------------------------

Ejemplo biológico 1

La capacidad de los compuestos de la invención para modular los subtipos de canales de potasio regulados por voltaje Kv3.2/3.1, se puede determinar usando el siguiente ensayo.

5 *Biología de la célula*

Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.2 humanos (hKv3.2), se creó una línea celular estable que expresaba hKv3.2 mediante transfección de células de ovario de hámster chino (CHO)-K1 con un vector pCIH5-hKv3.2. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 complementado por suero bovino fetal al 10%, 1X aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y 500 ug/ml de higromicina B (Invitrogen). Las células se cultivaron y mantuvieron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% de CO₂ en aire.

Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.1 (hKv3.1), células CHO/Gam/E1A-clone22 alias CGE22 se transdujeron usando un reactivo de hKv3.1 de BacMam. Esta línea celular se diseñó para ser un hospedante basado en CHO-K1 mejorado, para la expresión de proteínas recombinantes potenciada comparada con la CHO-K1 sin modificación genética. La línea celular se generó después de transducción de células CHO-K1 con un virus BacMam que expresaba la proteína Gam1 de adenovirus y selección con Geneticina-G418, para generar una línea celular estable, CHO/Gam-A3. Las células CHO/Gam-A3 se transfectaron con pCDNA3-E1A-Hygro, seguido de selección con higromicina B y separación por FACS para obtener clones de células individuales. Después se usaron virus BacMam-Luciferasa y BacMam-GFP en estudios de transducción transitorios para seleccionar el clon basado en la mayor transducción de BacMam y expresión de proteínas recombinantes. Se cultivaron células CGE22 en el mismo medio usado para la línea celular estable CHO-K1 hKv3.2 con la adición de higromicina B 300 ug/ml y G418 300 ug/ml. Todas las demás condiciones eran idénticas a las de las células CHO-K1 hKv3.2. El día antes de un experimento, se sembraron 10 millones de células CGE22 en un matraz de cultivo T175 y se añadió el reactivo BacMam hKv3.1 (pFBM/Kv3.1 humano) (MDI de 50). Las células transducidas se usaron 24 horas más tarde.

Preparación de células para experimentos en el sistema IonWorks Quattro™

El día del experimento se retiraron las células del incubador y se separó el medio de cultivo. Las células se lavaron con 5 ml de PBS de Dulbecco (DPBS) exento de calcio y magnesio y se desprendieron por la adición de 3 ml de Versene (Invitrogen, Italy) seguido de una breve incubación a 37°C durante 5 minutos. El matraz se golpeó ligeramente para soltar las células y se añadieron 10 ml de DPBS que contenía calcio y magnesio para preparar una suspensión celular. La suspensión de células después se puso en un tubo de centrifuga de 15 ml y se centrifugó durante 2 min a 1200 rpm. Después de centrifugar, el líquido sobrenadante se separó y el sedimento celular se volvió a suspender en 4 ml de DPBS que contenía calcio y magnesio usando una pipeta de 5 ml para romper el sedimento. El volumen de suspensión de células después se corrigió para dar una concentración de células para el ensayo de aproximadamente 3 millones de células por ml.

Todas las soluciones añadidas a las células se calentaron previamente a 37°C.

35 *Electrofisiología*

Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando la tecnología de electrofisiología de matrices planas IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) con PatchPlate™ PPC. Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Las resistencias de huecos de electrodos planos (Rp) se determinaron aplicando un paso de voltaje 20 mV a lo largo de cada pocillo. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de la adición de las células. Después de la adición de las células y formación de sello, se llevó a cabo un ensayo de sello aplicando un paso de voltaje de -80 mV a -70 mV durante 160 ms. Después de esto, se añadió solución de anfotericina B a la cara intracelular del electrodo para lograr el acceso intracelular. Las células se mantuvieron a -70mV. La sustracción de fugas se llevó a cabo en todos los experimentos aplicando prepulsos de hiperpolarización de 50 ms (10 mV) para producir corrientes de fuga seguido de un periodo de 20 ms en el potencial de mantenimiento antes de los pulsos de ensayo. Desde el potencial de mantenimiento de -70 mV, se aplicó un primer pulso a -15 mV durante 100 ms y después de otros 100 ms a -70 mV, se aplicó un segundo pulso a 40 mV durante 50 ms. Después las células se mantuvieron durante otros 100 ms a -100 mV y

después se aplicó una rampa de voltaje de -100 mV a 40 mV a lo largo de 200 ms. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se llevó a cabo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) del compuesto de ensayo. Las lecturas previas y posteriores estaban separadas por la adición de compuesto seguido de una incubación de 3 minutos.

5 Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato K 100, KCl 54, MgCl₂ 3,2, HEPES 5, ajustado a pH 7,3 con KOH. La solución de anfotericina B se preparó como solución madre de 50 mg/ml en DMSO y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,1 mg/ml en la solución intracelular. La solución externa era solución salina tamponada con fosfato Dulbecco (DPBS) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, KH₂PO₄ 1,47, MgCl₂·6H₂O 0,493, NaCl 136,9, Na₃PO₄ 8,06, con pH de 7,4.

Los compuestos de la invención (o compuestos de referencia tales como N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de solución madre 10 mM. Estas soluciones se diluyeron más con DMSO usando un Biomek FX (Beckman Coulter) en una placa de 384 compuestos. Cada dilución (1 µl) se transfirió a otra placa de compuestos y se añadió solución externa que contenía ácido plurónico al 0,05% (66 µl). Se añadieron 3,5 µl de cada placa que contenía un compuesto de la invención, y se incubaron con las células durante el experimento de IonWorks Quattro™. La dilución de ensayo final era 200 y las concentraciones de compuestos finales estaban en el intervalo de 50 µM a 50 nM.

Análisis de datos

Los registros se analizaron y filtraron usando tanto la resistencia de sello (>20 MΩ) como la amplitud de la corriente máxima (>500 pA en el paso de voltaje de 40 mV) en ausencia de compuestos para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se midieron las corrientes de salida mediadas por el canal Kv3 determinadas por la amplitud media de la corriente a lo largo de los 10 ms finales del pulso de voltaje de -15 mV menos la corriente base media a -70 mV a lo largo de un periodo de 10 ms justo antes del paso de -15 mV. Estas corrientes del canal Kv3 después de la adición del compuesto de ensayo se compararon entonces con las corrientes registradas antes de la adición de compuesto. Los datos se normalizaron respecto al efecto máximo del compuesto de referencia (50 microM de N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea) y respecto al efecto de un control de vehículo (DMSO al 0,5%). Los datos normalizados se analizaron usando el programa ActivityBase o Excel. La concentración de compuesto necesaria para aumentar las corrientes en 50% del aumento máximo producido por el compuesto de referencia (pCE50) se determinaron mediante el ajuste de los datos de concentración-respuesta usando una función logística de 4 parámetros.

La N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea se obtuvo en ASINEX (número de registro: 552311-06-5).

Todos los compuestos de ejemplo se ensayaron en el ensayo anterior y se demostró potenciación de las corrientes de célula entera de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2 (en lo sucesivo "Kv3.1 y/o Kv3.2") de, como media, al menos 20% de la observada con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 microM. Por lo tanto, en los ensayos de células recombinantes del ejemplo biológico 1, todos los compuestos de ejemplo actúan como moduladores positivos. Como se usa en la presente memoria, un modulador positivo de Kv3.1 y/o Kv3.2 es un compuesto que se ha mostrado que produce al menos 20% de potenciación de las corrientes de célula entera mediadas por canales Kv3.1 humanos y/o Kv3.2 humanos expresados de forma recombinante en células de mamífero, determinado usando los ensayos descritos en el ejemplo biológico 1 (ensayos biológicos).

Un análisis secundario de los datos de los ensayos descritos en el ejemplo biológico 1, investiga el efecto de los compuestos en la velocidad de elevación de la corriente desde el inicio de los pulsos de voltaje despolarizantes. La magnitud del efecto de un compuesto se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau_{act}) obtenida a partir de un ajuste no lineal, usando la ecuación dada a continuación, de la elevación en las corrientes de Kv3.1 o Kv3.2 después del inicio del pulso de voltaje despolarizante de -15 mV.

$$Y = (Y_0 - Y_{\text{máx}}) * \exp(-K*X) + Y_{\text{máx}}$$

en la que:

Y₀ es el valor de la corriente al inicio del pulso de voltaje despolarizante;

Y_{máx} es la corriente meseta;

50 K es la constante de velocidad, y Tau_{act} es la constante de tiempo de activación, que es el recíproco de K.

Igualmente, también se puede investigar el efecto de los compuestos sobre el tiempo que tardan las corrientes de Kv3.1 y Kv3.2 en decaer hasta el cierre de los canales al final de los pulsos de voltaje despolarizantes de -15 mV. En este último caso, la magnitud del efecto de un compuesto en el cierre de los canales se puede determinar a partir de

la constante de tiempo (Tau_{desact}) de un ajuste no lineal del decaimiento de la corriente ("corriente de cola") inmediatamente después del final del pulso de voltaje despolarizante.

5 Se ha determinado la constante de tiempo para la activación (Tau_{act}) para varios de los compuestos de los ejemplos. La figura 1 muestra los datos para dos compuestos de la invención. La tabla 1 proporciona los datos de Tau_{act} para todos los ejemplos analizados de esta forma.

10 La figura 1a muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto (ejemplo de referencia RE1). Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

15 La figura 1b muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE3. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Tabla 1: Resumen de los datos de hKv3.2 del análisis del tiempo de activación (Tau_{act}). Para permitir la comparación entre compuestos, la concentración de compuesto elegida era la que producía una corriente similar (~0,3 nA) al final del pulso de voltaje, con la excepción del vehículo, donde las corrientes máximas eran <0,1 nA.

Ejemplo	Concentración (μ M)	Tau_{act} medio (ms)	Desviación estándar	Número de experimentos
Vehículo	-	7,1	1,7	6 (células)
RE1	6,25	9,9	2,2	5
RE2	12,5	7,3	1,8	4
Ejemplo 15	0,2	50,1	7,5	5
Ejemplo 16	0,4	19,3	1,0	4
Ejemplo 25	6,25	7,87	3,24	4
RE3	0,2	23,0	6,2	4
RE4	0,8	9,2	2,3	2
RE5	3,1	13,0	2,3	2
RE6	3,1	8,2	2,0	2
RE7	3,1	10,4	2,8	2
RE8	3,1	9,7	1,0	2
Ejemplo 65*	0,8	24,0	3,6	2
Ejemplo 62*	0,4	34,8	4,9	2
Ejemplo 61*	0,8	31,5	4,0	2
Ejemplo 51*	1,6	21,3	0,1	2
Ejemplo 54*	1,6	14,8	1,9	2
Ejemplo 63*	0,4	28,0	0,4	2
Ejemplo 64*	1,6	25,0	2,1	2
*Ejemplos de referencia				

20 Como puede verse en la tabla 1, en ausencia de compuesto y en presencia de vehículo el Tau_{act} era $7,1 \pm 1,7$ msec. Se observó un intervalo de valores de Tau_{act} (7,3 - 50,1 msec) en presencia de los compuestos de ensayo cuando se ensayó cada uno en una concentración que aumentaba la corriente de Kv3.2 en un nivel similar (~ 0,3 nA).

Los canales Kv3.1 y Kv3.2 deben activarse y desactivarse muy rápidamente con el fin de permitir que todas las neuronas disparen potenciales de acción a frecuencia alta (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosciences* 24, 517-526). Es probable que la ralentización de la activación retrase el inicio de la repolarización del potencial de acción; la ralentización de la desactivación podría conducir a corrientes de hiperpolarización que reducen la excitabilidad de la neurona y retrasan el tiempo antes de que la neurona pueda disparar otro potencial de acción. Juntos estos efectos de ralentización en la activación y desactivación de canales es probable que conduzcan a una reducción más que a una facilitación de la capacidad de las neuronas para disparar a frecuencias altas. Por lo tanto, los compuestos que tienen este efecto de ralentización en los canales de Kv3.1 y/o Kv3.2 pueden ralentizar el disparo neuronal. Esta ralentización del disparo neuronal por un compuesto de la invención, específicamente el del ejemplo 15 que aumenta notablemente el τ_{act} a $50,1 \pm 7,5$ msec (tabla 1), se puede observar de registros hechos a partir de interneuronas de "disparo rápido" en la corteza cerebral de rata, usando técnicas electrofisiológicas in vitro. Como puede observarse en la figura 2, la adición del compuesto del ejemplo 15 reduce la capacidad de las neuronas para el disparo en respuesta a trenes de pulsos despolarizantes a 300 Hz.

La figura 2 muestra registros hechos de interneuronas identificadas de "disparo rápido" en la corteza somatosensorial del ratón. Las neuronas son inducidas a disparar a altas frecuencias por trenes de pulsos de corrientes despolarizantes de alta frecuencia a 100, 200 y 300Hz. Se determina la capacidad de la neurona para descargar un potencial de acción en cada pulso. Una probabilidad de espiga de 1 en el eje y de la gráfica indica que es generado un potencial de acción por la neurona en cada uno de los pulsos de corriente despolarizante. En ausencia de fármaco (círculos negros, n=9) las neuronas mantenían una probabilidad de espiga de 1 hasta 300 Hz. Sin embargo, en presencia del compuesto del ejemplo 15 (1 microM; círculos blancos, n=6), las neuronas no eran capaces de seguir trenes a la frecuencia más alta. * $p < 0,05$, ANOVA para mediciones repetidas.

Por lo tanto, aunque todos los compuestos de los ejemplos de la presente invención identificados actúan como moduladores positivos en el ensayo de células recombinantes del ejemplo biológico 1, aquellos compuestos que aumentan notablemente el valor del τ_{act} , tales como el compuesto del ejemplo 15, pueden reducir la capacidad de las neuronas en los tejidos naturales para disparar a frecuencia alta.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que potencia el Kv3, que está asociado con un valor de tau medio que no es mayor que 2 desviaciones estándar mayor que el valor medio obtenido en presencia del vehículo (DMSO al 0,5%), para usar en el tratamiento de trastornos donde es beneficiosa la modulación positiva de la función de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos auditivos, trastornos del sueño, trastornos relacionados con sustancias y epilepsia.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que potencia el Kv3 que está asociado con un valor de tau medio que es mayor que 2 desviaciones estándar mayor que el valor medio obtenido en presencia del vehículo (DMSO al 0,5%), para usar en el tratamiento de trastornos donde es beneficiosa la inhibición de la función de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, incluyendo hiperacusia, síndrome del cromosoma X frágil, y autismo.

Experimentos preclínicos

Todos los estudios in vivo se llevaron a cabo en cumplimiento de Licencias de Proyecto de acuerdo con las leyes italianas (art. 7, Decreto legislativo n° 116, 27 de enero de 1992), reconocidas por la directiva europea 86/609/EEC, y la política de la empresa GlaxoSmithKline en el cuidado y uso de animales de laboratorio y los códigos de práctica relacionados.

En los siguientes estudios, el compuesto 48 es el compuesto del ejemplo de referencia RE1.

Ejemplo Biológico 2

Evaluación de los efectos de los compuestos en el disparo de interneuronas en la corteza somatosensorial de ratones, in vitro

Animales

Se adquirieron ratones transgénicos [CB6-Tg (Gad1-EGFP) G42Zjh/J] en The Jackson Laboratory (Maine, EE.UU.). Estos ratones expresan selectivamente la proteína verde fluorescente potenciada (EGFP) en la subclase de interneuronas en esta que expresan la proteína parvalbúmina (Pv) ligadora de calcio. No se ha descrito la expresión de la EGFP en otras clases de interneuronas positivas para la somatostatina (SOM), colecistoquinina (CCK), calretinina (CR), y VIP. Por lo tanto, estos ratones son útiles para la identificación del subconjunto de neuronas GABAérgicas que expresan Pv que expresan canales Kv3.1 y Kv3.2 y son capaces de disparar a frecuencia alta.

Preparación de los cortes

Los experimentos se llevaron a cabo en cortes de cerebro de 250 μ m de grosor que contenían la corteza somatosensorial. Brevemente, los cerebros se retiraron de ratones de 25-35 días de edad Gad1-EGFP profundamente anestesiados (isoflurano). Se hicieron cortes usando una microcortadora DTK 1000 (DSK, Japón) en

la siguiente solución (en mM): KCl (2,5), CaCl₂ (0,1), NaH₂PO₄ (1,2), MgCl₂ (5), NaHCO₃ (26), sacarosa (189) y glucosa (10), mantenida a 2-6°C y pasando gases 95% de O₂-5% de CO₂. Después de cortar, los cortes se dejaron equilibrar en una cámara de recuperación durante al menos una hora en un líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA) que contenía (en mM): NaCl (120), KCl (2,5), CaCl₂ (2), NaH₂PO₄ (2,5), MgCl₂ (1,5), NaHCO₃ (26), y glucosa (10), a temperatura ambiente y saturado con 95% de O₂-5% de CO₂.

Registros electrofisiológicos

Para los registros electrofisiológicos, se transfirió un corte a una cámara de sumersión montada en la platina de un microscopio vertical (Axioskop, Carl Zeiss, Alemania) y se superfundió con LCRA oxigenado. La visualización de las neuronas en los cortes se llevó a cabo con un objetivo 40x usando un microscopio de vídeo de contraste de interferencia diferencial de infrarrojos (IR-DIC) (Hamamatsu C5985, Hamamatsu City, Japón). Las neuronas positivas para la parvalbúmina se identificaron iluminando la preparación con una lámpara fluorescente con un filtro para GFP y cambiando entre microscopio de fluorescencia y vídeo de IR-DIC. Se registraron solo las neuronas positivas para la GFP. Los registros de células enteras se hicieron usando pipetas de parche de vidrio de borosilicato que se estiran usando un estirador de electrodo Sutter P-97 y cargadas con una solución interna que contenía (en mM): gluconato K (125), EGTA (10), HEPES (10), MgCl₂ (1), KCl (10) y MgATP (2); pH 7,3 ajustado con KOH. Cuando se cargaron con esta solución interna, los electrodos parche tenían una resistencia en la punta de 4-7 MΩ. Los registros se llevaron a cabo a temperatura ambiente (20-22°C) usando un amplificador Multiclamp 700B (Axon Instruments, Foster City, CA, EE.UU.). Los protocolos de instrucciones de corrientes (indicados más adelante) y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando el programa pClamp 10.0 y un interfaz Digidata 1320A (Axon Instruments, Foster City, CA, EE.UU.). Los transitorios capacitivos se neutralizaron y se siguieron de forma continua la resistencia serie a lo largo del experimento. Si cambiaba > 20% la célula era descartada. Los datos se filtraron a 3 kHz y se probaron a 10 kHz.

Fármacos

Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO (100%), el tetraetilamonio (TEA) y tetrodotoxina (TTX), (ambos de Sigma, Italia) se disolvieron en agua destilada y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Los fármacos se diluyeron a la concentración final el día del experimento. La concentración final más alta de DMSO usada era 0,1%.

Procedimiento experimental

La actividad de disparo de las interneuronas registradas se evaluó aplicando pasos de corriente largos con diferentes intensidades. Por lo tanto, después de la formación de un gigasello, el amplificador se cambió a modo de corriente de pinzamiento, permitiendo que la neurona alcanzara su potencial de membrana en reposo. Después se inyectó una corriente negativa en la célula con el fin de obtener un potencial de reposo cercano a -80 mV. A partir de este estado, se aplicaron inyecciones de corriente por pasos (incrementos de 50 pA, 600 ms) para producir los potenciales de acción. Este protocolo se repitió al menos 2 veces para cada célula.

Se llevó a cabo la compensación puente-equilibrio y se siguió continuamente el valor de R_m a lo largo del experimento.

Aplicación de fármaco

Los cortes se incubaron en la cámara de recuperación durante al menos 1 hora en presencia de vehículo (DMSO al 0,1%), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO, o TEA (0,5 mM) + compuesto del ejemplo de referencia RE1 (1 o 10 microM). Después de transferir un corte a la cámara de registro, se mantuvo el mismo estado del fármaco por superfusión de los fármacos adecuados en el LCRA circulante.

Adquisición y análisis de datos

Los datos no procesados se adquirieron usando Clampex 10.0 (Molecular Devices, EE.UU.). Los datos se analizaron usando el programa Clampfit 10.0 (Molecular Devices, EE.UU.). La frecuencia del disparo de potencial de acción (expresada en Hz) en respuesta a inyecciones de pasos de corriente, se calculó a partir del número de potenciales de acción detectados a lo largo del paso de corriente de 600 ms. Los valores de frecuencia obtenidos en cada paso de corriente en las mismas condiciones experimentales y en la misma célula se promediaron. Puesto que el umbral para producir potenciales de acción difería de una célula a otra, la intensidad del paso de corriente se expresó como pA del umbral de corriente para la generación de potencial de acción, en lugar de en valores absolutos.

Para cada potencial de acción se calculó la semianchura del potencial de acción usando Clampfit. Los valores del 2º-5º o los últimos diez potenciales de acción producidos por un paso de corriente no saturante (típicamente 100-150 pA desde el umbral) se promediaron para cada una de las condiciones experimentales en cada célula analizada.

Análisis estadístico

Las diferencias estadísticas entre el efecto de los tratamientos en la frecuencia del disparo de acción se evaluaron usando un ANOVA de doble vía para mediciones repetidas y, si es necesario usando comparaciones planeadas a

posteriori (las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$). El efecto del tratamiento con el fármaco en la semianchura del potencial de acción y en su primera amplitud derivada se evaluó usando un ANOVA. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa Statistica (StatSoft versión 8). Cuando era adecuado, los resultados se dieron como la media \pm EEM.

5 Criterios para la inclusión/exclusión de datos

Los criterios usados para incluir o excluir una célula del análisis se basaron en las condiciones de corriente-pinzamiento precisas y la estabilidad del registro a lo largo del experimento. La evaluación en línea permitía la exclusión de una célula cuando los valores de R_s y/o R_m cambiaban en $> 20\%$.

Resultados

10 Las interneuronas registradas de cortes incubados con TEA 0,5 mM disparaban a una frecuencia máxima menor en respuesta a pasos de corrientes comparadas con neuronas registradas de los cortes de control (figura 3). Este efecto se invertía de forma significativa en los cortes incubados con TEA (0,5 mM) más el compuesto del ejemplo de referencia RE1 1 μ M o 10 μ M (ANOVA de una vía para mediciones repetidas, * $p < 0,05$ con respecto a la TEA sola).

15 Figura 3. La frecuencia de los potenciales de acción registrada de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial del ratón, producidos por pasos de corrientes despolarizantes (duración de 600 ms y Δ -incremento de 50 pA) después de al menos 1 hora con vehículo (0,1% DMSO; círculos negros, $n=6$), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO (círculos blancos, $n=7$), TEA (0,5 mM) + ejemplo de referencia RE1 (1 μ M; triángulos negros, $n=9$), o TEA (0,5 mM) + compuesto del ejemplo de referencia RE1 (10 μ M; triángulos blancos, $n=5$). * $p < 0,05$; ANOVA de una vía para mediciones repetidas.

20 Además, la semianchura del potencial de acción era significativamente mayor en células registradas de cortes incubados con TEA (0,5 mM) comparados con cortes de (DMSO al 0,1%) (figura 4). En los cortes incubados con TEA (0,5 mM) más el compuesto del ejemplo de referencia RE1 1 μ M o 10 μ M, la semianchura del potencial de acción medio disminuía en 24% y 36%, respectivamente, comparado con los cortes incubados con TEA (0,5 mM) solo (ANOVA y prueba de Dunnett, * $p < 0,05$, $n=9$; ** $p < 0,01$, $n=5$, respectivamente).

25 Figura 4. La semianchura de los potenciales de acción producidos a partir de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón. Antes de los registros, los cortes se incubaron durante al menos 1 hora con vehículo (Control; DMSO al 0,1%, $n=6$), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO ($n=7$), TEA (0,5 mM) + ejemplo de referencia RE1 (1 μ M; $n=9$), o TEA (0,5 mM) + ejemplo de referencia RE1 (10 μ M; $n=5$). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ANOVA seguido de prueba de Dunnett.

30 Estos resultados demuestran la capacidad de los compuestos que tienen actividad en los ensayos del ejemplo biológico 1 para modular el comportamiento de interneuronas de disparo rápido en el cerebro de ratón de una forma de acuerdo con la modulación positiva de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2. La capacidad de potenciar la función de Kv3 en las zonas cerebrales corticales también está de acuerdo con el potencial de estos compuestos para tratar una variedad de trastornos del sistema nervioso central, que incluyen la esquizofrenia, trastorno bipolar y epilepsia.

35 Ejemplo Biológico 3

Evaluación de los efectos de los compuestos en las corrientes de potasio registradas de neuronas en el núcleo medio del cuerpo trapezoide en ratones, in vitro

Animales

40 Se usaron ratones CBA/Ca macho (de 12 - 16 días de edad) en estos experimentos (de acuerdo con el Acta de procedimientos científicos con animales de Reino Unido, 1986). Los cortes de cerebro que contenían el núcleo medial del cuerpo trapezoide (MNTB) se prepararon como se ha descrito previamente (Brew y Forsythe, 2005).

Fármacos

45 Los productos químicos y reactivos se adquirieron en Sigma, (Poole, Reino Unido) salvo que se indique otra cosa. El compuesto del ejemplo de referencia RE1 se disolvió en DMSO y se diluyó en LCRA hasta la concentración requerida.

Registro electrofisiológico

50 Los registros de neuronas del MNTB identificadas se llevaron a cabo como se ha descrito previamente (Brew y Forsythe, 2005). Los cortes se pusieron en una cámara de superfusión en una platina de microscopio invertido y se perfundieron continuamente con LCRA gasificado (95% de O_2 -5% de CO_2) a una velocidad de 1 $ml \cdot min^{-1}$ a temperatura ambiente. Los registros de célula entera se hicieron de neuronas de MNTB identificadas visualmente usando un amplificador Axopatch 700B (Molecular Devices, Union City, CA, EE.UU.). La solución de parche contenía (en mM) gluconato potásico (97,5), KCl (32,5), Hepes (40), EGTA (5), $MgCl_2$ (1), Na_2 fosfocreatina (5), pH 7,2 con KOH. Las pipetas tenían resistencias de 3-5 $M\Omega$ y las resistencias serie eran 6-10 $M\Omega$ (compensadas por

70%, 10 μ s de retraso). La resistencia de acceso se siguió con frecuencia y se descartó el registro si los aumentos eran mayores que 2 M Ω .

Una vez obtenida una configuración de célula entera, las células se mantuvieron a -60 mV antes de la aplicación de los protocolos de voltaje como sigue: las células se pasaron del potencial de mantenimiento a -90 durante 700 ms y se pasaron a -40mV durante 25 ms y después se aplicaron voltajes de -100 a +40 mV (incrementos de 10 mV) durante 220 ms antes de volver al potencial de mantenimiento. Después de completar este protocolo, se añadió TEA (1 mM) al medio de superfusión. Después de 5 minutos, se llevó a cabo un segundo conjunto de registros usando el mismo protocolo de voltajes. Después de esto, se añadió el compuesto del ejemplo de referencia RE1 (10 microM) al LCRA, en presencia continua de TEA (1 mM), y después de otros 5 minutos, se hizo un conjunto final de registros con el protocolo de voltaje.

Análisis estadístico

Las corrientes producidas por el paso de voltaje a +40 mV se compararon con los tratamientos con fármaco para cada una de las células usando una prueba t para datos no pareados.

Resultados

La TEA (1 mM) redujo significativamente la amplitud de las corrientes de potasio activadas por alto voltaje, de salida, producidas por pasos de voltaje a +40 mV (figura 5). Este efecto se invirtió por la aplicación posterior del compuesto del ejemplo de referencia RE1 (10 microM).

Figura 5. Corrientes de potasio activadas por alto voltaje registradas de neuronas MNTB identificadas visualmente en el ratón, in vitro. Los datos mostrados son la media (+/- d.e.) de la amplitud de corriente producida por pasos de voltaje a +40 mV en diferentes condiciones de fármacos. TEA (1 mM), TEA (1 mM) + compuesto del ejemplo de referencia RE1 (10 microM). El análisis estadístico se llevó a cabo usando una prueba t para datos no pareados.

Estos datos indican que los compuestos que tienen actividad en los ensayos del ejemplo biológico 1, pueden modular corrientes de potasio activadas por alto voltaje (que se supone que son mediadas por los canales Kv3.1; Brew y Forsythe, 2005) en neuronas del MNTB, una región del tronco cerebral que procesa la información auditiva. Este resultado apoya la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de trastornos auditivos.

Ejemplo biológico 4

Modelo de convulsiones por electrochoque en ratas

Preparación experimental

Las ratas CD macho (85-130 g) fueron proporcionadas por Charles River, Italia. Los animales se albergaron en grupo con acceso libre a alimento (alimento para roedores estándar) y agua con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 06:00 h). En todos los casos se dejó un periodo de al menos 5 días entre la llegada a GSK y el estudio.

Protocolo Experimental

Se administró a los animales un compuesto de ensayo con la dosis, por la vía y tiempo de pretratamiento adecuados y se devolvieron a sus jaulas. El ensayo se hizo en una sala separada de la usada para albergarlos. El ensayo implicaba determinar el umbral para las convulsiones extensoras tónicas de las patas traseras usando un estimulador Hugo Sachs Elektronik que suministra una corriente constante de 0,3 segundos de duración, 50 Hz, forma de onda sinusoidal, completamente ajustable entre 1 y 300 mA. Los estímulos se suministraron mediante electrodos corneales (Stean TO, Atkins AR, Heidbreder CA, Quinn LP, Trail BK, Upton N. (2005) *Br J Pharmacol*, 144(5):628-35). El umbral de convulsiones se determinó usando el método de "arriba y abajo" de Kimball et al. (1957)(Kimball AW, Burnett WT Jr, Doherty DG. (1957) *Radiat Res*. 7(1):1-12). El primer animal ensayado en cada grupo se estimuló con una corriente que se podía esperar que fuera cercana al umbral para la inducción de una convulsión. Si no se inducía una convulsión tónica, entonces el siguiente animal del grupo recibía un estímulo 5 mA mayor. Si se inducía una convulsión tónica, entonces el siguiente animal recibía un estímulo 5 mA menor. Esto se repite para todos los animales dentro del grupo de control (vehículo). En el caso de grupos tratados con un compuesto de ensayo, se usaron pasos de 5 a 10 mA. Al final del estudio, se tomaron muestras de sangre para el análisis de las concentraciones de fármaco en este compartimento (n=4/grupo).

Fármacos y materiales

Todas las dosis se calcularon como base. Se suspendió valproato sódico en Methocell al 1% (p/v) y se administró por vía oral (p.o.) con 5 ml/kg 1 hora antes del ensayo. El compuesto del ejemplo de referencia RE1 se disolvió en DMSO y después se suspendió en Methocell al 1% (p/v) a una concentración final en DMSO de 5% (v/v). Después se administró el compuesto del ejemplo de referencia RE1 vía p.o. con 5 ml/kg 2 horas antes del ensayo.

Análisis de datos

La inducción de convulsiones se mide como un efecto de todo o nada puntuado como presente (+) o ausente (0) para cada animal. Los datos para cada grupo de tratamiento se registraron como el número de + y de 0 en cada nivel de corriente usado y esta información después se usó para calcular el valor de CC50 (corriente requerida para que 50% de los animales muestren comportamiento de convulsiones) + error estándar de la media, según el método de Kimball et al. (1957). Los efectos de los fármacos se calcularon como el % de cambio de la CC50. Las diferencias significativas entre animales tratados con fármaco y grupos tratados con el vehículo adecuado, se evaluaron según los métodos de Litchfield y Wilcoxon (1949).

Resultados

El tratamiento previo con el compuesto del ejemplo de referencia RE1 se asoció con un aumento significativo del umbral de convulsiones con ambas dosis ensayadas: Con la dosis de 30 mg/kg p.o., el compuesto del ejemplo de referencia RE1 producía un aumento de 91% del umbral de convulsiones, mientras que con la dosis de 60 mg/kg p.o., el aumento del umbral de convulsiones era +218%. El aumento producido por la dosis mayor del compuesto del ejemplo de referencia RE1 era similar al aumento producido por el control positivo, el valproato sódico 300 mg/kg p.o. (+ 258%).

Las concentraciones en la sangre del compuesto del ejemplo de referencia RE1 medidas en animales satélite 2 horas después de la administración de la dosis eran 5,3 y 9,1 µg/ml después de dosis de 30 y 60 mg/kg p.o., respectivamente. Estas concentraciones son equivalentes a las concentraciones no unidas en la sangre de 1,3 y 2,2 µM, respectivamente, y por lo tanto están de acuerdo con las concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1 que produce un aumento significativo en las corrientes mediadas por Kv3 observadas en el ensayo de electrofisiología de Kv3 humano recombinante in vitro, descrito antes.

Conclusiones

Estos resultados sugieren que el compuesto del ejemplo de referencia RE1 tiene eficacia anticonvulsiva, y que este efecto es probable que sea mediado por la modulación positiva de los canales de potasio Kv3. Por consiguiente, los compuestos que tienen actividad en los ensayos del ejemplo biológico 1 pueden tener eficacia anticonvulsiva.

Ejemplo biológico 5

Hiperactividad inducida por psicoestimulantes en ratones

Preparación experimental

Los ratones macho CD-1 (25-35 g) fueron proporcionadas por Charles River, Italia. Los animales se albergaron en grupo con acceso libre a alimento (alimento para roedores estándar) y agua con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 06:00 h). En todos los casos se dejó un periodo de al menos 5 días entre la llegada a GSK y el estudio.

Protocolo Experimental

Se administró a los animales un compuesto de ensayo con la dosis, por la vía y tiempo de pretratamiento adecuados, y después se devolvieron a sus jaulas. El ensayo se hizo en una sala separada de la usada para albergarlos. Los ratones se trataron por vía oral (p.o.) con el compuesto de ensayo y se pusieron individualmente en una caja de Perspex (longitud 20,5 cm, anchura 20,5 cm, altura 34 cm) cubierta con una tapa perforada. Se colocaron sensores de seguimiento por infrarrojos alrededor de las paredes del perímetro (sensores horizontales). Se colocaron dos sensores adicionales 2,5 cm por encima del suelo en lados opuestos (sensores verticales). Los datos se recogieron y analizaron usando un sistema VersaMax System (Accuscan Instruments Inc., Columbus, OH) que a su vez transfería la información a un ordenador. Después de 30 min de habituación, los ratones se trataron con anfetamina administrada por vía intraperitoneal (i.p.) con 2 mg/kg a 10 ml/kg, y posteriormente se evaluó la actividad locomotora en el campo de ensayo a lo largo de otros 60 minutos. La actividad locomotora se determinó como la distancia total (cm) recorrida por cada ratón en el campo de ensayo en el periodo de ensayo de 60 minutos.

Fármacos y materiales

Todas las dosis se calcularon como base. La clozapina se disolvió en agua destilada y se administraron 3 mg/kg vía intraperitoneal (i.p.) a 10 ml/kg. El compuesto del ejemplo de referencia RE1 (10, 30 o 60 mg/kg) o vehículo (HPMC al 0,5% p/v, Tween80 al 0,1% v/v en agua) se administraron p.o. a 10 ml/kg. Tanto la clozapina como el compuesto del ejemplo de referencia RE1 se administraron inmediatamente antes poniendo el animal en el campo de ensayo (30 minutos antes de la administración de anfetamina).

Resultados

La anfetamina sola producía un aumento grande y significativo de la distancia total recorrida. Una dosis de 30 mg/kg p.o. del compuesto del ejemplo de referencia RE1 reducía significativamente el aumento de la distancia total

recorrida producido por la anfetamina. Una dosis mayor, de 60 mg/kg p.o. del compuesto del ejemplo de referencia RE1, reducía más el aumento de la actividad locomotora inducido por la anfetamina de una forma similar al control positivo, la clozapina (3 mg/kg i.p.). Los datos se resumen en la tabla 1.

5 Tabla 1: Efectos del compuesto del ejemplo de referencia RE1 en la hiperlocomoción inducida por anfetamina en el ratón. El compuesto del ejemplo de referencia RE1 se administró p.o. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La clozapina se administró i.p. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La distancia total se evaluó a lo largo de 60 minutos empezando inmediatamente después de la administración de anfetamina. Los datos se expresan como media \pm eem. Los datos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de prueba de Dunnett (** = $p < 0,01$ frente a tratamiento solo con anfetamina).

Tratamiento	Distancia total recorrida (cm)
Vehículo	1049 \pm 522**
Anfetamina (AMPH) 2,0 mg/kg	16304 \pm 3309
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo de referencia RE1 10 mg/kg	15267 \pm 3166
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo de referencia RE1 30 mg/kg	5790 \pm 1436**
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo de referencia RE1 60 mg/kg	1494 \pm 378**
AMPH 2 mg/kg + Clozapina 3 mg/kg	932 \pm 362**

10

Conclusiones

Estos resultados muestran que el compuesto del ejemplo de referencia RE1, con dosis similares a las que muestran eficacia anticonvulsiva, es capaz de prevenir la hiperactividad inducida por el psicoestimulante anfetamina. Por lo tanto, el compuesto del ejemplo de referencia RE1 y otros compuestos que modulan positivamente los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, como puede observarse en el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la hiperactividad, tales como manía bipolar, o alteración del sistema de dopamina, tal como puede ocurrir en la dependencia de drogas, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) o esquizofrenia.

15

Ejemplo biológico 6

20 Farmaco-electroencefalografía (fEEG) en el tití común

Animales y cirugía

Se usaron en este estudio títies comunes (*Callithrix jacchus*) macho (con vasectomía) y hembras criados en el laboratorio, de alrededor de 2 años de edad, que pesaban 250-500 g. Los animales se pusieron en jaulas en parejas, en una habitación mantenida a $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 60% de humedad y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 06:00, con 30 min de amanecer y atardecer simulados). Los animales recibían una dieta estándar y agua para beber a voluntad. Solo un animal de cada pareja estaba implicado en el ensayo, que se llevó a cabo con el animal situado en la jaula.

25

El efecto de los compuestos de la invención se evaluó usando registro telemétrico de la EEG cortical (ECoG). Se implanta un transmisor de telemetría de multicanales (DSI modelo TL11M2-F40-EET) de forma intraperitoneal usando técnicas quirúrgicas convencionales en títies anestesiados. Los electrodos de registro se fijaron de forma permanente, con cemento dental, al cráneo directamente en contacto con la duramadre mediante dos agujeros taladrados en la región frontoparietal. Después de cirugía, los animales se albergaron por parejas (uno de la pareja con implante y uno no operado) en sus jaulas con acceso a alimento y agua a voluntad. Los animales demostraron un repertorio de comportamientos normal inmediatamente después de la cirugía; sin embargo, el fEEG se evaluó al menos 3 semanas más tarde. Todos los estudios in vivo se llevaron a cabo de acuerdo con las leyes italianas y conforme a los estándares éticos de GlaxoSmithKline.

30

35

Procedimiento experimental

Los animales se pusieron en las cajas nido en sus jaulas y se registraron las señales del EEG usando el programa Dataquest ART durante un periodo de 5 min para cada tiempo de medición y se analizaron usando el programa Spike2 (CED, Reino Unido). Se determinó la potencia espectral en cada banda de frecuencia para cada generación de 2 segundos durante el periodo de pretratamiento y se promediaron; de forma similar se determinó la potencia espectral en cada banda para generaciones de 2 segundos sucesivas de cada periodo de 5 min de registro después del tratamiento con vehículo o fármaco. El cambio en la potencia espectral absoluta, para cada una de las diferentes bandas (delta, zeta, alfa y beta) se calculó fuera de línea.

40

Los tratamientos con fármacos se asignaron de acuerdo con un diseño cruzado completo: Todos los tratamientos se distribuyeron aleatoriamente entre animales, en sesiones experimentales separadas, cada animal recibió vehículo y cada dosis de fármaco, después de un periodo de lavado adecuado.

- 5 Seis animales se trataron por vía oral con el compuesto del ejemplo de referencia RE2 con dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg (1 ml/kg) y las señales del EEG se registraron a los +15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después del tratamiento. El compuesto del ejemplo de referencia RE2 se suspendió en solución acuosa de captisol al 12,5% (p/v) que contenía Tween80 al 0,1% (p/v) y HPMC al 0,5% (p/v).

Análisis de datos

- 10 Se consideraron cuatro bandas de frecuencia diferentes: delta (1,50-6,00 Hz), zeta (6,00-8,00 Hz), alfa (8,00-12,00 Hz) y beta (12,00-30,00 Hz). Los valores de la potencia espectral en cada banda en cada tiempo de medición primero se transformaron con el logaritmo y después se analizaron con un modelo de efecto mixto con el tiempo como el efecto fijo, el nivel base como covariable, y animal como término aleatorio. Los datos se resumen como la media de los cambios de porcentaje desde el valor inicial y error estándar.

Resultados

- 15 Los cambios farmaco-EEG observados en estos estudios muestran que, comparado con el vehículo, el compuesto del ejemplo de referencia RE2 en la dosis más alta (3 mg/kg) inducía un aumento estadísticamente significativo de la potencia absoluta en la banda delta entre 30 y 120 minutos ($p < 0,05$) y un aumento estadísticamente significativo en la potencia de la banda zeta a los 60 minutos ($p < 0,05$). Con la dosis intermedia (1 mg/kg) el compuesto del ejemplo de referencia RE2 inducía un aumento ligeramente significativo ($p < 0,10$) en la potencia absoluta en la banda delta a los 30 minutos y una reducción significativa simultánea en la banda beta ($p < 0,05$). No se observaron efectos significativos en la banda alfa en ninguna de las dosis del compuesto del ejemplo de referencia RE2.

Estos resultados sugieren que los compuestos que tienen actividad en el ejemplo biológico 1 pueden modificar el EEG de primates conscientes. Los aumentos en la actividad del EEG en la banda delta se habían observado previamente con compuesto antipsicóticos en seres humanos.

- 25 Ejemplo biológico 7

Patrón de expresión circadiano de los canales Kv3.1 y Kv3.2 en el núcleo supraquiasmático de ratones

Materiales y métodos

- 30 Treinta ratones C57BL/6J macho adultos (edad: 4-5 semanas cuando llegan; Charles River FR) se almacenaron en 6 jaulas diferentes (5 ratones por jaula) y se mantuvieron durante 4 semanas en una sala especializada con condiciones de 12 h de luz - 12 h de oscuridad (las luces se encienden a las 06:00, denominado tiempo circadiano [CT] 6; las luces se apagan a las 18:00, denominado CT 18). La temperatura ambiente se mantuvo a $21 \pm 2^\circ\text{C}$; el alimento y el agua estaban disponibles a voluntad.

- 35 Después de este periodo, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical en diferentes puntos de medición a lo largo de un periodo de 24 horas; 5 ratones por tiempo de medición. Los animales se transfirieron desde la sala de almacenamiento a la sala de cirugía y después se sacrificaron inmediatamente. Durante la fase de oscuridad, todas estas acciones se llevaron a cabo con una luz roja débil.

Se sacaron los cerebros del cráneo y se sumergieron inmediatamente en isopentano mantenido a aproximadamente -30°C y después se almacenaron a -70°C antes de su análisis de hibridación in situ.

- 40 Todos los cerebros se cortaron mediante un criostato y se recogió una serie de cortes coronales de $14 \mu\text{m}$ de grosor al nivel en el que está presente el núcleo supraquiasmático, aproximadamente entre $-0,22 \text{ mm}$ y $-0,82 \text{ mm}$ del bregma (Paxinos y Franklin, "The mouse brain in stereotaxic coordinates"). Los cortes después se almacenaron a -80°C hasta su uso. Para cada tiempo de medición (CT12, 16, 20, 24, 4 y 8), se recogieron 5 ratones y se seleccionaron dos cortes no consecutivos de cada ratón y se dejaron secar a temperatura ambiente, después se expusieron inmediatamente a protocolo de hibridación in situ, como se ha descrito en experimentos previos.

- 45 Resultados

- Un análisis de ANOVA de una vía encontró efecto no significativo del tiempo en la expresión del ARNm de Kv3.1 dentro del núcleo supraquiasmático de ratón (figura 6a). En cambio, el análisis ANOVA de una vía indicaba que había un efecto muy significativo del tiempo en la expresión del ARNm de Kv3.2 dentro del núcleo supraquiasmático de ratón ($p < 0,001$), con un máximo de expresión significativo en ZT 10, el tiempo de medición que corresponde a 2 horas antes del cambio de la fase de luz a la oscuridad, que es la fase activa del ratón (figura 6b).

Figura 6: (a) Expresión del ARNm de Kv3.1 en el núcleo supraquiasmático de ratones sacrificados en diferentes tiempos circadianos a lo largo de un ciclo de luz-oscuridad de 24 horas. La expresión del ARNm de Kv3.b1 se expresa en nCi/g como media \pm E.E.M. de $n = 5$ ratones por tiempo de medición. (b) Expresión del ARNm de Kv3.2

en el núcleo supraquiasmático. La expresión del ARNm de Kv3.2 se expresa como media \pm E.E.M. de n = 5 ratones por tiempo de medición. *** p < 0,001: La expresión del ARNm de Kv3.2 en CT 16 es significativamente diferente de los demás tiempos de medición. * p < 0,05: la expresión del ARNm de Kv3.2 en CT 20 es significativamente diferente de la expresión medida en CT 24 y 4.

5 Los resultados indican que la expresión del canal Kv3.2 en el núcleo supraquiasmático varía a lo largo del ciclo circadiano de 24 horas. Por lo tanto, dada la función central del núcleo supraquiasmático en el ajuste del reloj circadiano en mamíferos, es probable que los canales Kv3.2 sean importantes para la función de este reloj. Por consiguiente, los compuestos que modulan los canales Kv3.2 pueden tener potencial en el tratamiento de trastornos asociados con la disfunción circadiana, que incluyen trastornos del sueño y bipolares.

10 Ejemplo biológico 9

Evaluación del sueño fisiológico en la rata

Métodos:

15 En ratas CD macho adultas (C. River, Italia) se implantaron sondas telemétricas y se albergaron individualmente, en condiciones controladas (temperatura 18-20°C; humedad relativa 45-50%; ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, las luces se encienden a las 3 p.m., denominado tiempo circadiano (CT) 0) con acceso libre a alimento y agua.

20 El compuesto del ejemplo de referencia RE1 se formuló en Tween (al 0,1% v/v) y HPMC (al 0,5% v/v) y se administró por vía oral con dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (vol. 2 ml/kg) en el CT18 (6 horas antes de encender las luces). Se registraron continuamente el electroencefalograma (EEG) y el electromiograma (EMG), empezando inmediatamente después de la administración, usando un aparato telemétrico (DSI dataquest® A.R.T. system). Se analizaron los registros de EEG y EMG para evaluar los patrones de sueño usando sleepSign® (Kissei Comtec Co.). El análisis estadístico (ANOVA de una vía seguido de una prueba de Dunnett) se llevó a cabo usando el programa Statistica-8.

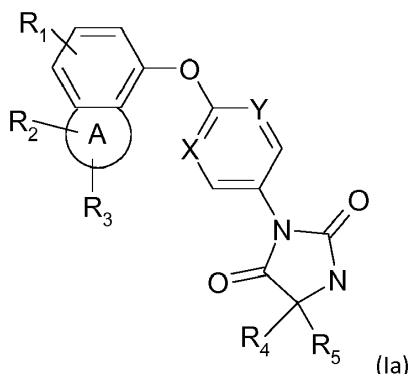
Resultados:

25 El compuesto del ejemplo de referencia RE1 en 60 mg/kg aumentó significativamente el tiempo de sueño total (p<0,05, n=8) y el tiempo pasado en el sueño no REM (p<0,05, n=8) a lo largo del periodo de 5 horas inmediatamente después de la administración de la dosis, pero no afectó al tiempo pasado en el sueño REM.

Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden aumentar el sueño fisiológico en animales, lo que sugiere que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño en seres humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



en donde

5 R_1 es H, o alquilo C_{1-4} , halógeno, halogenoalquilo C_{1-4} , CN, alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} ;

R_2 es H, alquilo C_{1-4} , espirocarbociclilo C_{3-4} , halogenoalquilo C_{1-4} o halógeno;

R_3 es H, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , halógeno;

10 A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

X es C o N;

Y es C o N;

R_4 es alquilo C_{1-4} ;

R_5 es H, deuterio, alquilo C_{1-4} ;

15 o R_4 y R_5 pueden estar condensados para formar un espirocarbociclilo C_{3-4} ;

en donde R_2 y R_3 pueden estar unidos al mismo o a diferente átomo del anillo;

y en donde R_2 puede estar unido a un átomo del anillo condensado;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 es H o metilo.

20 3. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R_2 es H, metilo o un grupo espiránico C_3 .

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_3 es H o metilo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es C e Y es C.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es C e Y es N.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es N e Y es N.

25 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_4 es metilo o etilo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_5 es H o metilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste:

(5R)-3-[4-(1,3-dihidro-2-benzofurano-4-iloxi)fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

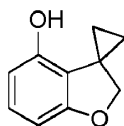
(5R)-5-metil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

30 (5R)-3-[4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

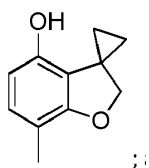
- 5,5-dimetil-3-{4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-(6-{[(3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona);
- (5R)-3-{4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5 (5R)-3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
- 7-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;
- 6-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;
- 10 3-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1,1-dimetiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 15 (5R)-5-etil-3-(6-{[(3S/R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros);
- (5R)-5-etil-3-{6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2);
- (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros);
- 20 (5R)-5-etil-3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1 y 2);
- 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racémica);
- 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2);
- 25 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racémica);
- 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(1H-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 30 3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1-metiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-[6-(1H-espiro[2-benzopirano-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-[2-(2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 35 5,5-dimetil-3-{6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2); y
- 40

3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona (mezcla racemato, enantiómero 1, enantiómero 2).

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar como un medicamento.
- 5 12. El compuesto según la reivindicación 11, para usar en la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del sueño.
13. El compuesto según la reivindicación 12, para usar en la profilaxis de trastornos auditivos, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del sueño.
14. El compuesto según la reivindicación 12, para usar en el tratamiento de trastornos auditivos, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del sueño.
- 10 15. El compuesto según la reivindicación 12, para usar en la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos.
16. El compuesto según la reivindicación 12, para usar en la profilaxis o tratamiento de la esquizofrenia.
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, para usar junto con un agente farmacéuticamente activo adicional.
- 15 18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del sueño.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, o el uso según la reivindicación 18, en donde el trastorno auditivo se selecciona del grupo que consiste en neuropatía auditiva, trastorno del procesamiento auditivo, hipoacusia que incluye hipoacusia súbita, hipoacusia inducida por ruido, hipoacusia inducida por sustancias, hipoacusia en adultos mayores de 60 (presbiacusia), y acúfenos.
- 20 20. El compuesto o uso según la reivindicación 19, en donde el trastorno auditivo es la hipoacusia.
21. El compuesto o uso según la reivindicación 19, en donde el trastorno auditivo es acúfenos.
22. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ol

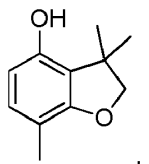


- 25 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol



y

3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol



- 30 o una de sus sales.

Figura 1a: Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1

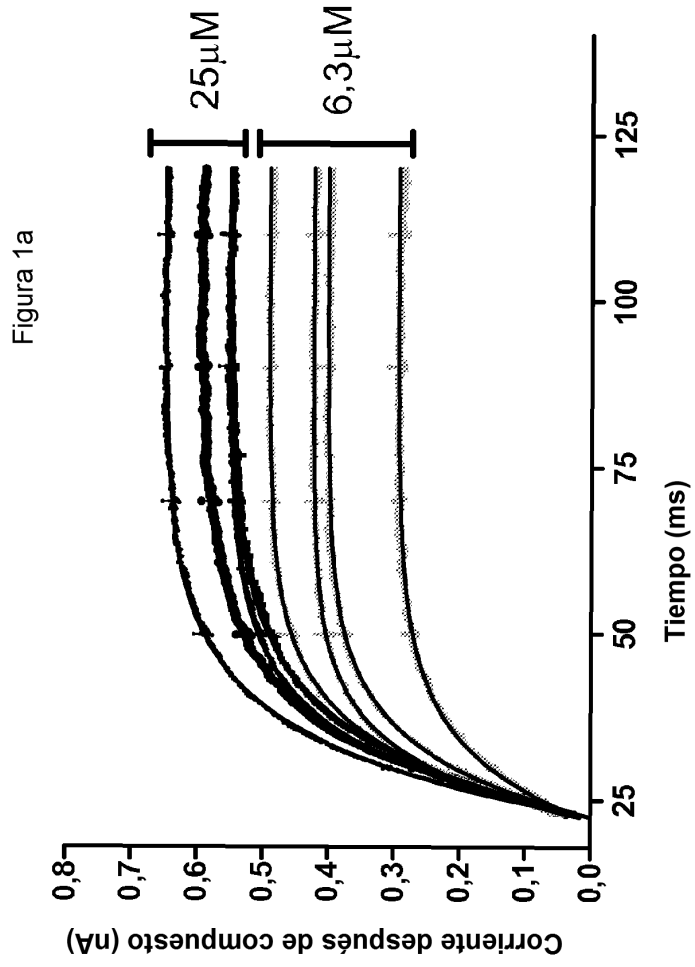


Figura 1b: Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE3

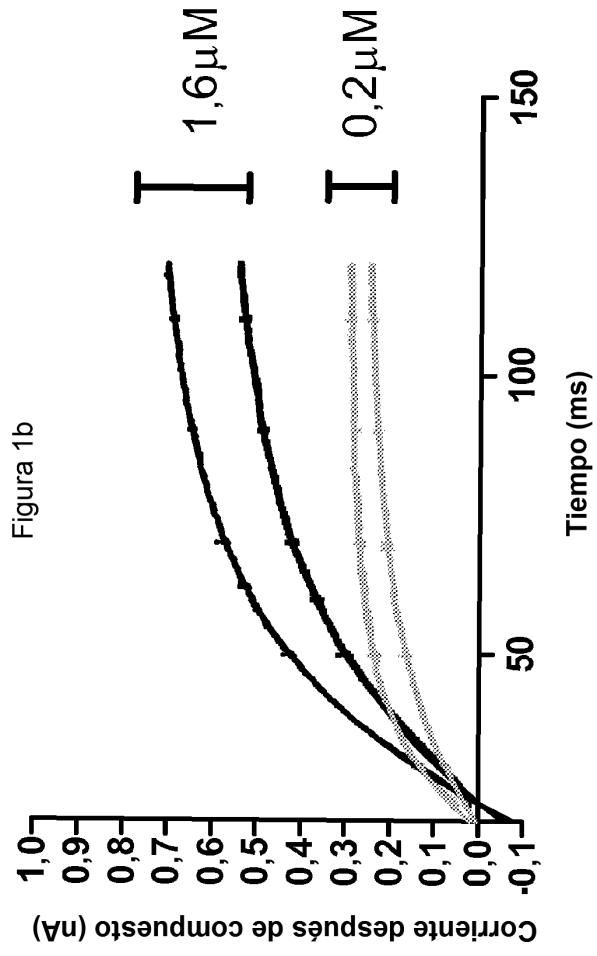


Figura 2

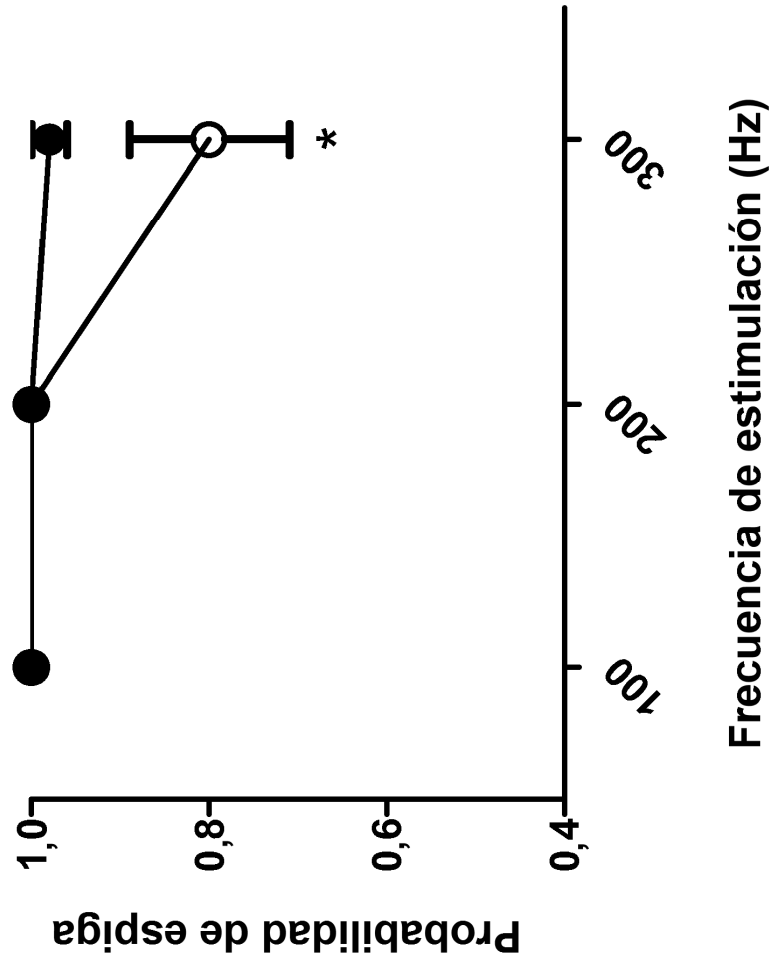


Figura 3

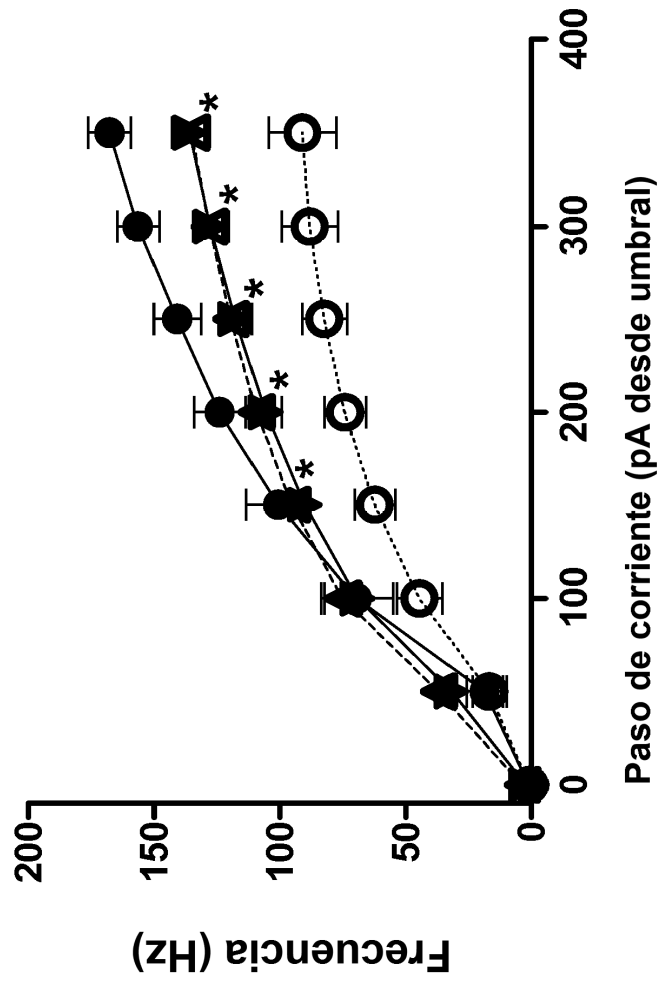


Figura 4

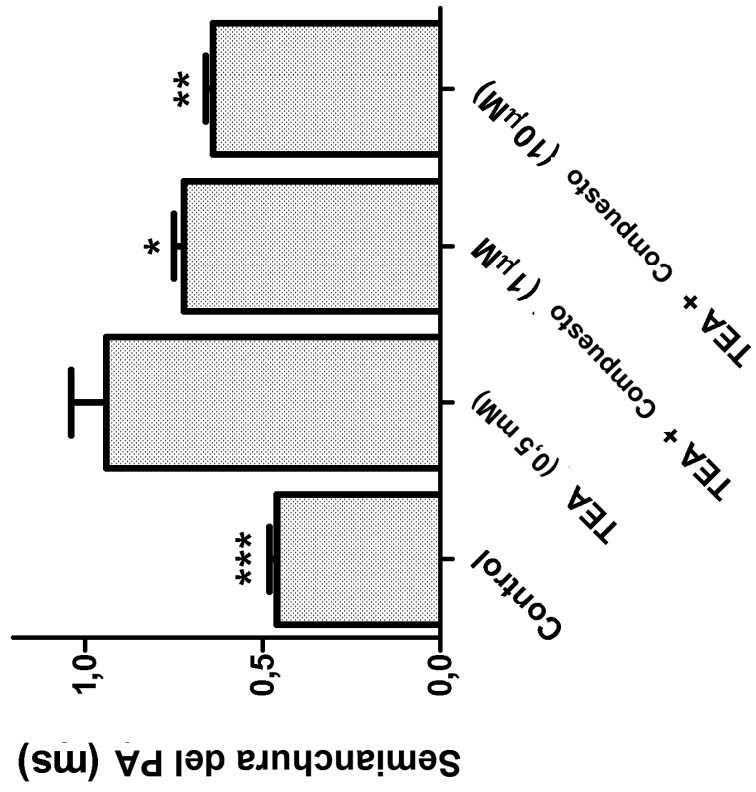


Figura 5

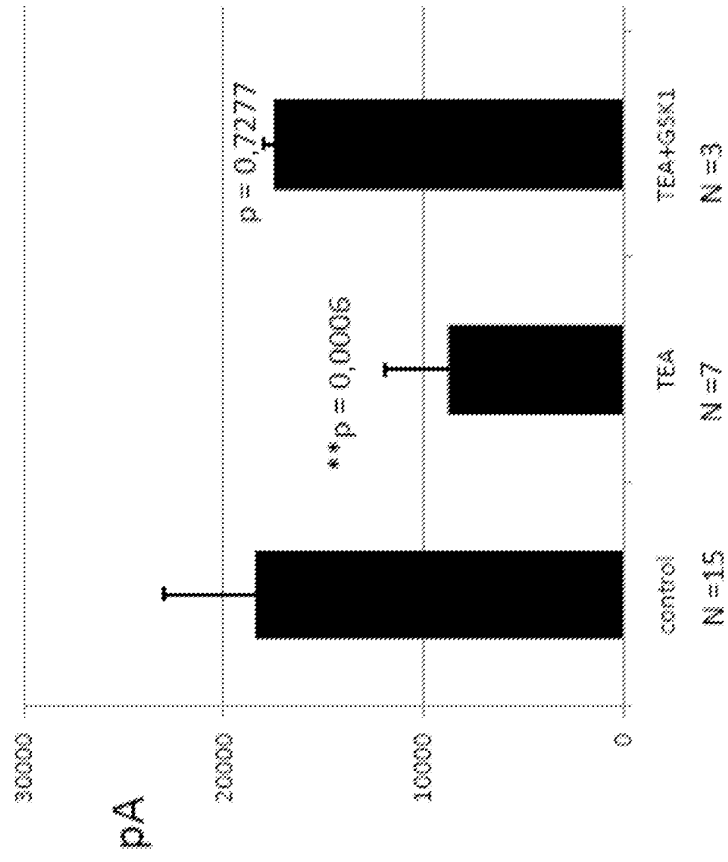


Figura 6

