SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-141419- -00000-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Co
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-154161- -00015-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE

INVENCIÓN

TITULO: INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO MEDULAR EXTERNO RENAL.

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

EXPEDIENTE No. 11-154.161

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue RY60-30, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 01 DE JULIO DE 2014

P2011/000188A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-141419- -00000-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-154161- -00015-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO I
PATENTE
ENTRADA EN FASE
SOLICITU

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/032872 Fecha Abril 29, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/129379 Fecha Noviembre 29, 2010

(6) **Título (54) INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO MEDULAR EXTERNO RENAL.**

Clasificación Internacional (51) C07D 307/88, C07D 405/08; C07D 407/08; C07D 413/08, C07D 487/08, C07D 493/04, C07D 295/135, C07D 295/155, A61K 31/495, A61K 31/529, A61P 7/10.

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

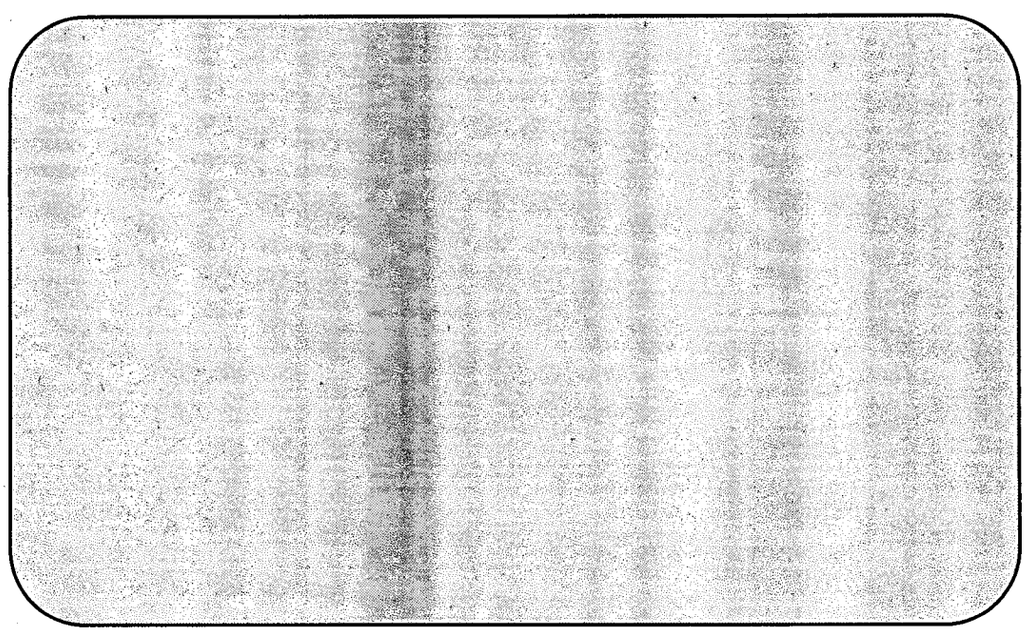
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 06, 2009	61/175,847

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. **Identificación del Tramite**

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. **Datos del solicitante**

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [X] NIT [ ] Otro Número 830.122.870-6

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos	126 East Lincoln Avenue, Rahway,	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. **Datos del apoderado:**

CARLOS R. OLARTE	79.782.747 Bta	74.295
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@moure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No. _____	Expediente No. 11-154.161	Expediente No. _____
De: _____	No. de divisionales _____	Expediente No. _____
A: _____		

5. Comprobante de Pago No _____ **Fecha** | | | |

6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE	
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0069520

Bogotá D.C., Julio 02 de 2014 - 09:55:36

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	66766	25/06/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-154161- -00015-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-141419- -00000-0000
Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: AAAA MM DD	Recorrido:
2020	14 7 21	2

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14441419	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD ✓
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio (6) el cd anexo contiene un total de 7 archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-141419- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO L ... Art.33 Decisión ...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-154161- -00015-0000

Fecha: 2014-07-02 10:05:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

- ☐ Indicación que se solicita una pate
- ☐ Datos de identificación del solicitar
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

MERCK SHARP & DOHME CORP.
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [X] NIT [ ] Otro Número 830.122.870-6

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos	126 East Lincoln Avenue, Rahway,	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE	79.782.747 Bta	74.295
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@moure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. 11-154.161	Expediente No.
De:	No. de divisionales	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No _____ **Fecha** | | | |

6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE
Nombre y apellidos

Firma

79.782.747
C.C.

74.295
Tarjeta Profesional

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000188A**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.
Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/032872 Fecha Abril 29, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/129379 Fecha Noviembre 29, 2010

6

Título (54) **INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO MEDULAR EXTERNO RENAL.**

Clasificación Internacional (51) C07D 307/88, C07D 405/08; C07D 407/08; C07D 413/08, C07D 487/08, C07D 493/04, C07D 295/135, C07D 295/155, A61K 31/495, A61K 31/529, A61P 7/10.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 06, 2009	61/175,847

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha**

(10) **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Ver expediente original 11-154.161
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 11-154.161
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/032872

Alexander PASTERNAK
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Aurash SHAHRIPOUR
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Haifeng TANG
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

Nardos H. TEUMELSAN
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Etíope

Lihu YANG
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Yuping ZHU
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

Shawn, P. WALSH
126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín
María Clara Múnera

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

The undersigned, Los suscritos,

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in domiciliados en

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U.S.A.

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models and Industrial Designs,** in the Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales,** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: Cynthia A. Francisco	Signature/Firma:
Name/Nombre: CYNTHIA A. FRANCISCO Title/Cargo: DIRECTOR, ADMIN	Name/Nombre: Title/Cargo:
Date/Fecha: 06 February 2013	Date/Fecha: 06 de febrero de 2013
City,Country/Ciudad,País: RAHWAY, NJ, USA	City,Country/Ciudad,País:

NO LEGALIZATION IS REQUIRED

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/129379 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 307/88 (2006.01) *C07D 295/135* (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01) *C07D 295/155* (2006.01)
C07D 407/08 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01) *A61K 31/529* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/032872

(22) International Filing Date:
29 April 2010 (29.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/175,847 6 May 2009 (06.05.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **PASTERNAK, Alexander** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **SHAHRIPOUR, Aurash** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TANG, Haifeng** [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TEUMELSAN, Nardos, H.** [ET/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **YANG, Lihu** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **ZHU, Yuping** [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **WALSH, Shawn, P.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

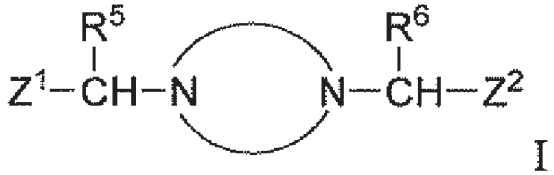
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title**: INHIBITORS OF THE RENAL OUTER MEDULLARY POTASSIUM CHANNEL



I

(57) **Abstract**: This invention relates to compounds having structural Formula I: and pharmaceutically acceptable salts thereof which are inhibitors of the Renal Outer Medullary Potassium (ROMK) channel (Kir1.1). The compounds of Formula I are useful as diuretics and natriuretics and therefore are useful for the therapy and prophylaxis of disorders resulting from excessive salt and water retention, including cardiovascular diseases such as hypertension and chronic and acute heart failure.

WO 2010/129379 A1

TITLE OF THE INVENTION

INHIBITORS OF THE RENAL OUTER MEDULLARY POTASSIUM CHANNEL

BACKGROUND OF THE INVENTION

The Renal Outer Medullary Potassium (ROMK) channel (Kir1.1) (see e.g., Ho, K., et al., *Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel,* Nature, 1993, **362**(6415): p. 31-8.1, 2; and Shuck, M.E., et al., *Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-K potassium channel,* J Biol Chem, 1994, **269**(39): p. 24261-70) is a member of the inward rectifier family of potassium channels expressed in two regions of the kidney: thick ascending loop of Henle (TALH) and cortical collecting duct (CCD) (see Hebert, S.C., et al., *Molecular diversity and regulation of renal potassium channels,* Physiol Rev, 2005, **85**(1): p. 319-713). At the TALH, ROMK participates in potassium recycling across the luminal membrane which is critical for the function of the $Na^+/K^+/2Cl^-$ co-transporter, the rate-determining step for salt reuptake in this part of the nephron. At the CCD, ROMK provides a pathway for potassium secretion that is tightly coupled to sodium uptake through the amiloride-sensitive sodium channel (see Reinalter, S.C., et al., *Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders,* Acta Physiol Scand, 2004, **181**(4): p. 513-21; and Wang, W., *Renal potassium channels: recent developments,* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, **13**(5): p. 549-55). Selective inhibitors of the ROMK channel (also referred to herein as inhibitors of ROMK or ROMK inhibitors) are predicted to represent novel diuretics for the treatment of hypertension and other conditions where treatment with a diuretic would be beneficial with potentially reduced liabilities (i.e., hypo- or hyperkalemia, new onset of diabetes, dyslipidemia) over the currently used clinical agents (see Lifton, R.P., A.G. Gharavi, and D.S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension,* Cell, 2001, **104**(4): p. 545-56). Human genetics (Ji, W., et al., *Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation,* Nat Genet, 2008, **40**(5): p. 592-9; and Tobin, M.D., et al., *Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population,* Hypertension, 2008, **51**(6): p. 1658-64) and genetic ablation of ROMK in rodents (see Lorenz, J.N., et al., *Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome,* J Biol Chem, 2002, **277**(40): p. 37871-80 and Lu, M., et al., *Absence of small conductance K+ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice,* J Biol Chem, 2002, **277**(40): p. 37881-7) support these expectations. To our knowledge, the first small molecule selective inhibitors of ROMK were reported from work done at Vanderbilt University as described in Lewis, L.M., et al., *High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel and Kir7.1,* Mol Pharmacol, 2009, 76(5): p. 1094–1103.

SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the present invention is to provide compounds of Formula I



I

and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of Formula I are inhibitors of the ROMK (Kir1.1) channel and can act as diuretics and natriuretics and are valuable pharmaceutically active compounds for the therapy and prophylaxis of diseases, including, but not limited to, cardiovascular diseases such as hypertension and conditions resulting from excessive salt and water retention. Therefore, an object of the invention is to provide methods of treatment comprising administering a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of Formula I to a patient in need of a diuretic and/or natriuretic agent. A further object is to provide the use of compounds of Formula I in combination with other therapeutically effective agents, including other drugs useful for the treatment of hypertension and conditions resulting from excessive salt and water retention. The invention furthermore relates to processes for preparing compounds of Formula I, and pharmaceutical compositions which comprise compounds of Formula I. These and other objects will be evident from the description contained herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds having structural Formula I:

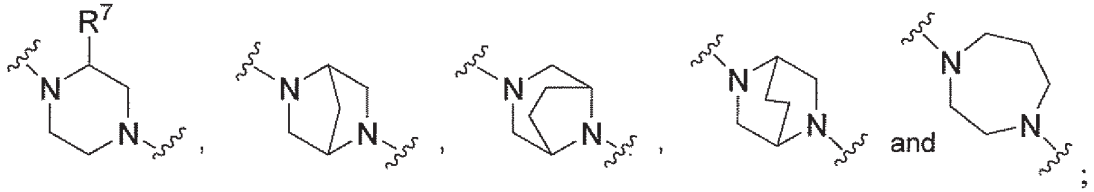


I

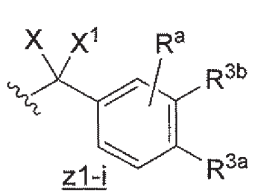
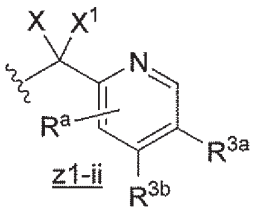
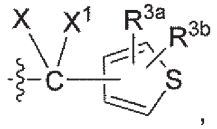
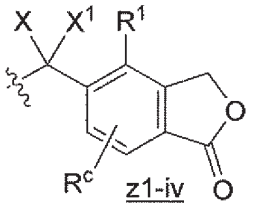
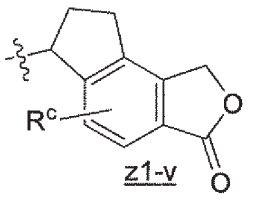
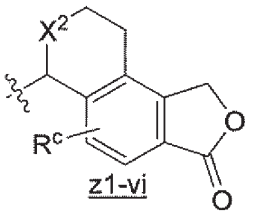
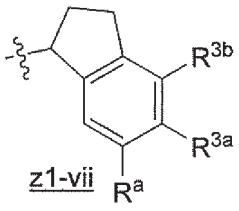
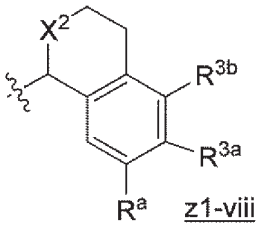
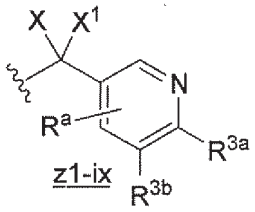
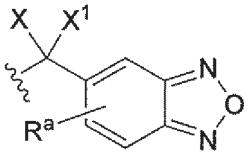
and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:



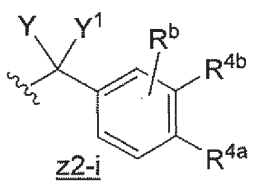
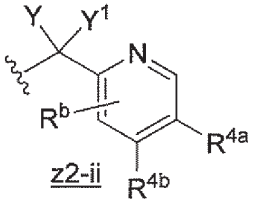
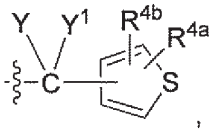
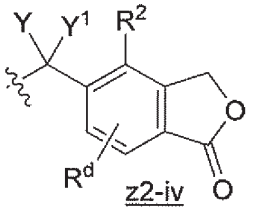
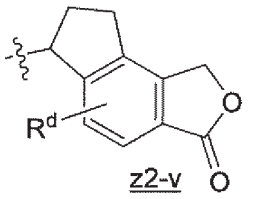
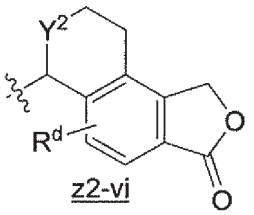
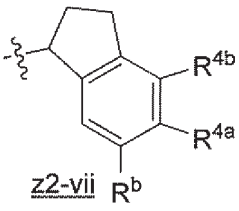
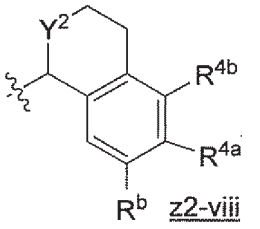
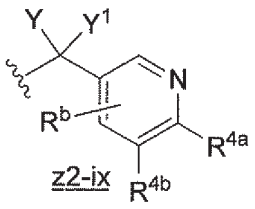
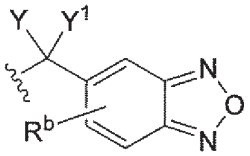
represents a heterocyclic ring selected from the group consisting of:



Z1 is selected from the group consisting of:


z1-i ,

z1-ii ,

z1-iii ,

z1-iv ,

z1-v ,

z1-vi ,

z1-vii ,

z1-viii ,

z1-ix and

z1-x ;

Z2 is selected from the group consisting of:


z2-i ,

z2-ii ,

z2-iii ,

z2-iv ,

z2-v ,

z2-vi ,

z2-vii ,

z2-viii ,

z2-ix and

z2-x ;

X is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC1-3alkyl, -F, oxo (=O), NH_2, and $-CH_3$;

Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC1-3alkyl, -F, oxo (=O), NH_2, and $-CH_3$;

X1 and **Y1** are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$;

X2 and **Y2** are each –O- ;

provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent;

and further provided that when neither X^2 nor Y^2 is present, then at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC$_{1-3}$alkyl, -F and oxo;

R^1 and **R^2** are each independently selected from the group consisting of -H, -halo, -C$_3$-C$_6$cycloalkyl, -OR^8, -SR^8, -SOR^8, -SO$_2$R^8, -(CH$_2$)$_n$OR^8 and C$_1$-C$_6$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F;

one of **R^{3a}** and **R^{3b}** is selected from the group consisting of -CN and -NO$_2$ and the other is R^e;

one of **R^{4a}** and **R^{4b}** is selected from the group consisting of -CN and -NO$_2$ and the other is R^f;

R^5 and **R^6** are each independently selected from the group consisting of -H, -C$_{1-6}$ alkyl, -C$_{3-6}$ cycloalkyl, -CF$_3$, -CHF$_2$, -CH$_2$F and -CH$_2$OH;

R^7 is selected from the group consisting of –H, -CH$_3$, -CF$_3$, -CHF$_2$, -CH$_2$F and -CH$_2$OH;

R^a and **R^b** are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C$_{1-6}$ alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C$_{3-6}$ cycloalkyl, (e) -OC$_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) –OR^8, (g) -CO$_2$C$_{1-6}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) -(CH$_2$)$_n$OR^8, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO$_2$R^8, (l) –NHCOR^8 and (m) -NHSO$_2$R^8;

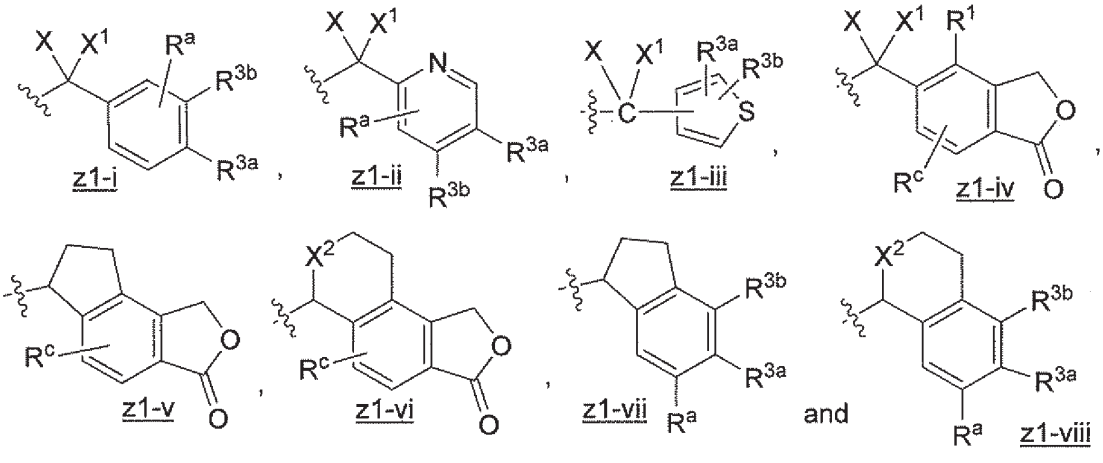
R^c and **R^d** are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C$_{1-6}$ alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C$_{3-6}$ cycloalkyl, (e) -OC$_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) –OR^8, (g) -CO$_2$C$_{1-6}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) -(CH$_2$)$_n$OR^8, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO$_2$R^8, (l) –NHCOR^8 and (m) -NHSO$_2$R^8;

R^e and **R^f** are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C$_{1-6}$ alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C$_{3-6}$ cycloalkyl, (e) -OC$_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) –OR^8, (g) -CO$_2$C$_{1-6}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) -(CH$_2$)$_n$OR^8, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO$_2$R^8, (l) –NHCOR^8 and (m) -NHSO$_2$R^8;

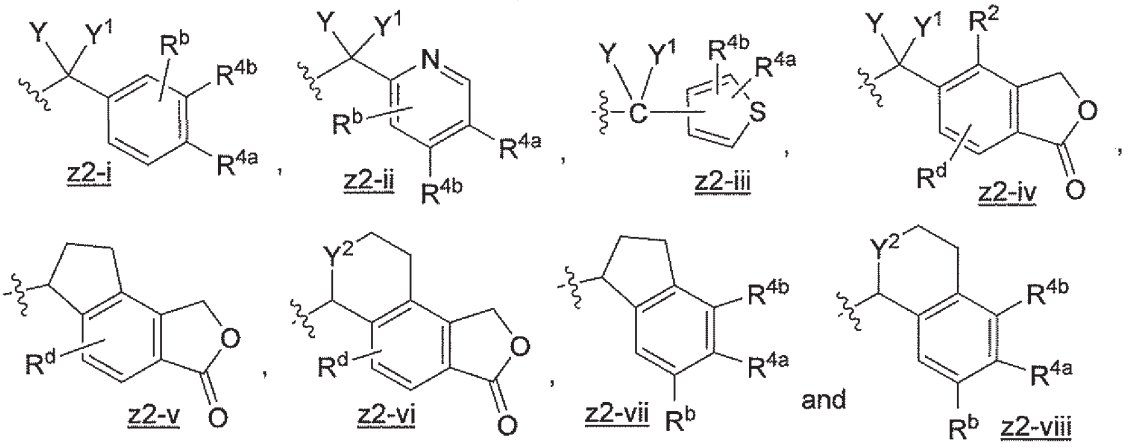
n is an integer selected from 1, 2 and 3; and

R^8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of -H, -C$_{3-6}$cycloalkyl and -C$_{1-6}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F.

In an embodiment of this invention are compounds of Formula I, referred to herein as compounds of **Formula Ia** and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein: **Z^1** is selected from the group consisting of:



Z^2 is selected from the group consisting of:



X is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo (=O), NH_2, and $-CH_3$;

Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo (=O), NH_2, and $-CH_3$;

$\mathbf{X^1}$ and $\mathbf{Y^1}$ are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$;

$\mathbf{X^2}$ and $\mathbf{Y^2}$ are each –O- ;

provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent;

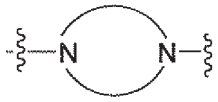
and further provided that at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo; and all other variables within Formula Ia (e.g., R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, etc) are as defined in Formula I.

When neither X^2 nor Y^2 is present resulting in at least one of X and Y being selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo, it means that for a compound that does not contain an X^2-containing moiety (z1-vi, z1-viii) nor a Y^2-containing moiety (z2-vi, z2-viii) and which does contain at least one X-containing moiety (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix , z1-x) or Y-containing moiety (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), then at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo.

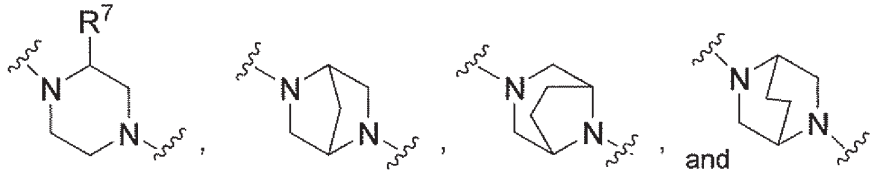
Also encompassed within the scope of this invention are compounds of Formula I or Formula Ia as well as all other formulas, embodiments, classes and sub-classes described herein

wherein at least one of X, Y, X^2 and Y^2 is present, and when neither X^2 nor Y^2 is present, then at least one of X and Y is selected from -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo. When at least one of X, Y, X^2 and Y^2 is present, it means that the compound must contain at least one of an X-containing moiety (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x), a Y-containing moiety (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), an X^2-containing moiety (z1-vi, z1-viii) or a Y^2-containing moiety (z2-vi, z2-viii).

In an embodiment of this invention are compounds of Formula I or Formula Ia wherein

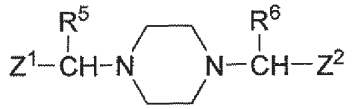


is selected from the group consisting of



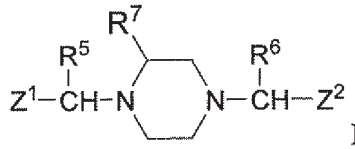
and

In an embodiment of this invention are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula II** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



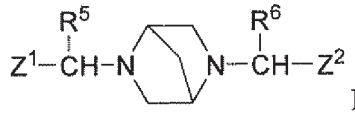
II.

In another embodiment are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula III** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



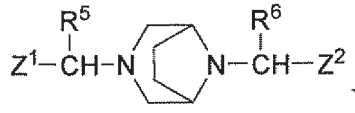
III.

In another embodiment are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula IV** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



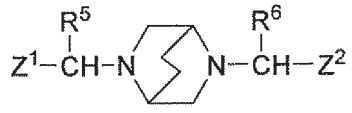
IV.

In another embodiment are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula V** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



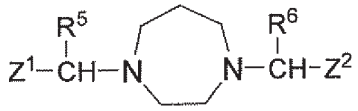
V.

In another embodiment are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula VI** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



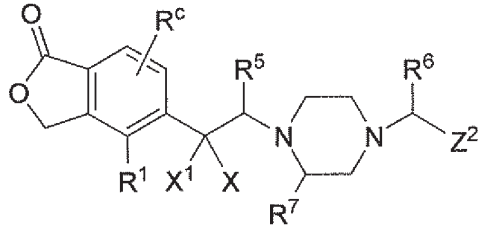
VI.

In another embodiment are compounds of Formula I or Ia having structural **Formula VII** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



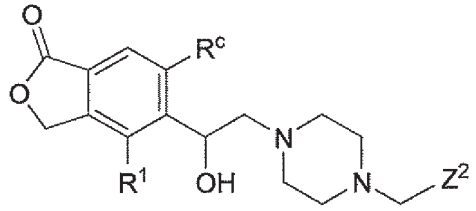
VII.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia or III having structural **Formula VIII** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



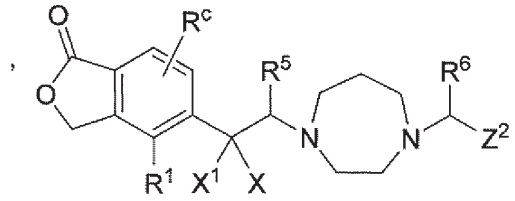
VIII

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II or III having structural **Formula VIIIa** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



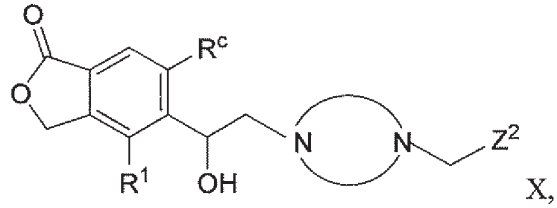
VIIIa.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia or VII having structural **Formula IX** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



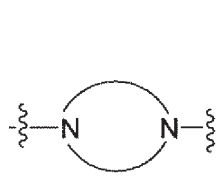
IX.

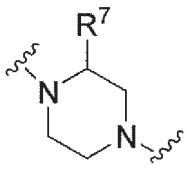
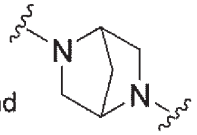
In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, III or IV having structural **Formula X** and the pharmaceutically acceptable salts thereof:



X,

wherein



is selected from  and  ;

R^1 is selected from –H and –CH_3;

R^c is selected from –H and –CH_3; and

Z^2 is selected from z2-ii, z2-iv, z2-v and z2-vi.

In **Embodiment A** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, or VII wherein Z^1 and Z^2 are selected from the group consisting of: (a) z1-i and z2-i; (b) z1-ii and z2-ii; (c) z1-iii and z2-iii; (d) z1-iv and z2-iv; (e) z1-vi and z2-vi; (f) z1-viii and z2-viii; (g) z1-ix and z2-ix; and (h) z1-x and z2-x.

In **Embodiment B** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, or VII wherein Z^1 and Z^2 are selected as follows: (a) when Z^1 is z1-i then Z^2 is not z2-i; (b) when Z^1 is z1-ii then Z^2 is not z2-ii; (c) when Z^1 is z1-iii then Z^2 is not z2-iii; (d) when Z^1 is z1-iv then Z^2 is not z2-iv; (e) when Z^1 is z1-v then Z^2 is not z2-v or z2-vii; (f) when Z^1 is z1-vi then Z^2 is not z2-vi; (g) when Z^1 is z1-vii then Z^2 is not z2-vii or z2-v; (h) when Z^1 is z1-viii then Z^2 is not z2-viii; (i) when Z^1 is z1-ix then Z^2 is not z2-ix; and (j) when Z^1 is z1-x then Z^2 is not z2-x.

In **Embodiment C** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-i. In a class of Embodiment C are compounds wherein one of R^{4a} and R^{4b} is -CN and the other is R^e. In a sub-class thereof R^{4a} is -CN.

In **Embodiment D** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-ii or z2-ix. In a class of Embodiment D are compounds wherein one of R^{4a} and R^{4b} is -CN and the other is R^e. In a sub-class thereof R^{4a} is -CN.

In **Embodiment E** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-iii.

In **Embodiment F** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-iv. In a class of Embodiment F are compounds wherein R^2 is selected from the group consisting of -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F, -H, and -OCH_3; and R^d is selected from selected from the group consisting of -CH_3, -OCH_3 and -H. In a sub-class thereof are compounds wherein Y is -OH, Y^1 is -H, R^2 is -CH_3 and R^d is -H.

In **Embodiment G** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-v. In a class of this embodiment are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix and z1-x. In a sub-class thereof, X is selected from -OH and –F and particularly it is -OH. In **Embodiment H** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-vi. In a class of this embodiment are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-v, z1-vi, z1-vii and z1-viii. In another class of this embodiment are compounds wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix

and z1-x, and X is selected from -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2 and -CH_3 and particulalry it is –H, –OH or -F.

In **Embodiment I** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-vii. In a class of this embodiment are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI and VII wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix and z1-x,. In a sub-class thereof, X is selected from -OH and –F and particularly it is -OH.

In **Embodiment J** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-viii. In a class of this embodiment are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-v, z1-vi, z1-vii and z1-viii. In another class of this embodiment are compounds wherein Z^1 is selected from the group consisting of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix and z1-x, and X is selected from -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2 and -CH_3 and particulalry it is –H , -OH or -F.

In **Embodiment K** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A or B wherein Z^2 is z2-x.

In **Embodiment L** are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII, or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I or J and the classes and sub-classes thereof wherein Z^1, if otherwise undefined, is z1-iv. In a class of Embodiment L are compounds wherein R^1 is selected from the group consisting of -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F, -H and -OCH_3; and R^c is selected from selected from the group consisting of -CH_3, -OCH_3 and -H. In a sub-class thereof are compounds wherein X is -OH, X^1 is -H, R^1 is -CH_3 and R^c is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **X and Y,** when either or both are present, are each independently selected from -H, -OH, -F and -CH_3, and provided that when none of z1-vi, z1-viii, z2-vi and z2-viii are present (that is, when neither X^2 nor Y^2 is present) in the compound, then at least one of X and Y is selected from -OH and -F. In a class thereof, at least one of X and Y is -OH and the other is selected from -H, -OH, -F and -CH_3. In a sub-class thereof X and Y, when either or both are present, are -OH.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX or Embodiment B, C, D, E, F, G, H, I, J, or K or L and the classes and sub-classes thereof wherein when only one of z1-vi, z1-viii, z2-vi and z2-viii is present in the compound, then X, when present, and Y, when present, are each independently selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2 and -CH_3; provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent. In a class thereof, X, when present, and Y, when present, are each independently selected from -H, -OH, -F and -CH_3. It is noted that X or Y is present in compounds of this embodiment when one of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x,

z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix or z2-x is present along with one of z1-vi, z1-viii, z2-vi or z2-viii. It is further noted that compounds wherein one of z1-v, zi-vii, z2-v or z2-vii is present along with one one of z1-vi, z1-viii, z2-vi or z2-viii are also encompassed by this embodiment.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX or Embodiment B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein when only one of z1-v, z1-vii, z2-v or z2-vii is present in the compound, then at least one of X, when present, or Y, when present, is independently selected from the group consisting of -OH, -OC$_{1-3}$alkyl, -F and oxo; provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent. In a class thereof, one of X when present, or Y when present, is selected from –OH and –F, and more particularly it is -OH. It is noted that X or Y is present in compounds of this embodiment when one of z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix or z2-x is present along with one of z1-v, z1-vii, z2-v or z2-vii. It is further noted that compounds wherein one of z1-vi, z1-viii, z2-vi or z2-viii is present along with one one of z1-v, z1-vii, z2-v or z2-vii are also encompassed by this embodiment.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **X^1 and Y^1**, when either or both are present, are each independently selected from the group consisting of -H and -CH$_3$. In a class thereof X^1 and Y^1 are both -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^1 and R^2**, when either or both are present, are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -C$_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) cyclopropyl, (g) -OC$_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, and (h) -(CH$_2$)$_{1-3}$ alkyl-OH. In a sub-class thereof R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of -H, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, cyclopropyl, -F and -OCH$_3$. In another sub-class, at least one of R^1 and R^2 is -CH$_3$ and the other is selected from -H and -CH$_3$. In another sub-class, R^1 and R^2 are both -CH$_3$.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^c and R^d**, when either or both are present, are each independently selected from the group consisting of -H, -CH$_3$ and -OCH$_3$, and more particularly R^c and R^d are both -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein one of **R^{3a} and R^{3b}**, when present, is -CN and the other is **R^e**. In one class thereof, R^{3a} is -CN and R^{3b} is R^e, and particularly R^e is selected from the group consisting

of -H, -CH_3 -OCH_3 and -F and more particularly it is –H, -CH_3, and -OCH_3. In another class thereof, R^{3b} is -CN and R^{3a} is R^e, and particularly, R^e is selected from the group consisting of -H, -CH_3,-OCH_3 and -F and more particularly it is –H, -CH_3, and -OCH_3.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^a**, when present, is selected from the group consisting of -H, -CH_3 and -F. In a class thereof, R^a is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^b**, when present, is selected from the group consisting of -H, -CH_3 and –F. In a class thereof, R^b is –H or -CH_3.

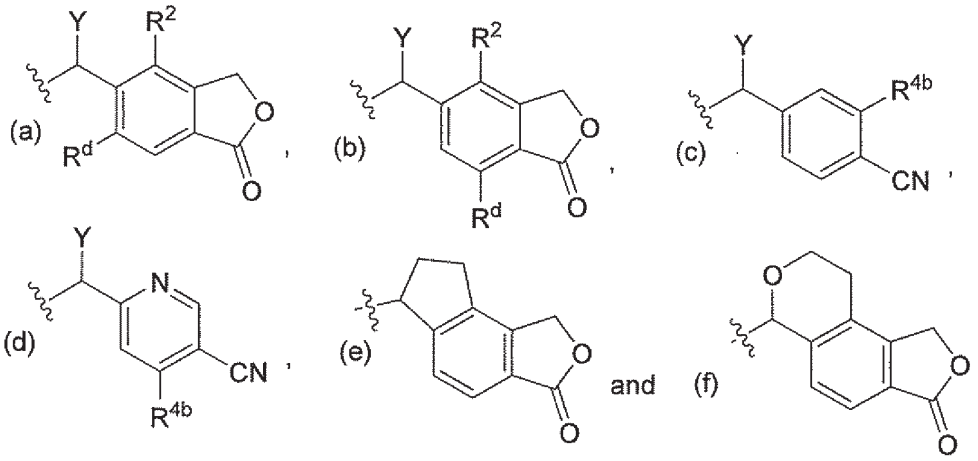
In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX or X or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein one of **R^{4a} and R^{4b}**, when present, is -CN and the other is **R^f**. In one class thereof, R^{4a} is -CN and R^{4b} is R^f, and particularly **R^f** is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F, and more particularly it is -H, -CH_3, and -OCH_3. In another class thereof, R^{4b} is -CN and R^{4a} is **R^f**, and particularly R^f is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F, and more particularly it is -H, -CH_3, and -OCH_3.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^5 and R^6** are each independently selected from the group consisting of -H and -CH_3. In a class thereof, R^5 and R^6 are both -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, III or VIII, or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^7** is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein **R^8** is independently selected at each occurrence from the group consisting of -H, -C_{3-6} cycloalkyl and -C_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F. More particularly R^8 is selected from -H, –CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3 and cyclopropyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI or VII, and the classes and sub-classes thereof wherein Z^2 is selected from the group consisting of z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v and z2-vi. In a class thereof are compounds wherein Z^2 is selected from the group consisting of:



and particularly Z^2 is selected from (a), (b), (c) and (d), and more particularly it is (a) or (d).

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa or IX or Embodiment A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K or L and the classes and sub-classes thereof wherein the variables (e.g., X, Y, R^1 through R^8, R^a etc.), when present in each of the Formulas or Embodiments, are defined as follows:

X and Y are each independently selected from -H, -OH, -F and $-CH_3$ provided that at least one of X and Y is selected from -OH and -F, particularly wherein at least one of X and Y is -OH and the other is selected from -H, -OH, -F and $-CH_3$, and more particularly wherein X and Y are both -OH;

X^1 and Y^1 are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$ and particularly wherein X^1 and Y^1 are both -H;

R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) $-C_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) cyclopropyl, (g) $-OC_{1-3}$alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, and (h) $-(CH_2)_{1-3}$ alkyl-OH; and particularly wherein R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of -H, $-CH_3$ $-CH_2CH_3$, cyclopropyl, -F and $-OCH_3$, more particularly wherein R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of –H and $-CH_3$, and even more particularly wherein at least one of R^1 and R^2 is $-CH_3$ and the other is selected from -H and $-CH_3$, and most particularly wherein R^1 and R^2 are both $-CH_3$;

one of **R^{3a}** and **R^{3b}** is -CN and the other is **Re**, and particularly wherein R^{3a} is -CN and R^{3b} is Re;

one of **R^{4a}** and **R^{4b}** is -CN and the other is **Rf**, and particularly wherein R^{4a} is -CN and R^{4b} is Rf;

R^5 and **R^6** are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$, and particularly wherein R^5 and R^6 are both -H;

R^7 is -H;

R^a is selected from the group consisting of -H, -CH_3 and -F, and particularly wherein R^a is -H;

R^b is selected from the group consisting of -H, -CH_3 and –F, and particularly wherein R^b is -H;

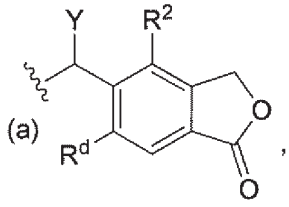
R^c and **R^d** are each independently selected from the group consisting of -H, -CH_3 and -OCH_3, and more particularly wherein R^c and R^d are both -H;

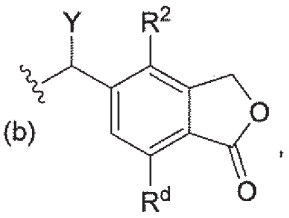
R^e is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F and more particularly it is -H, -CH_3, and -OCH_3;

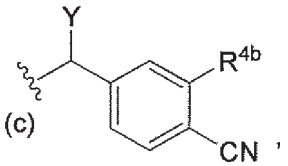
R^f is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F and more particularly it is -H, -CH_3, and -OCH_3; and

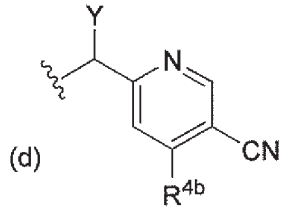
R^8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of -H, -C_{3-6} cycloalkyl and -C_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, and particularly wherein R^8 is selected from -H, –CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3 and cyclopropyl.

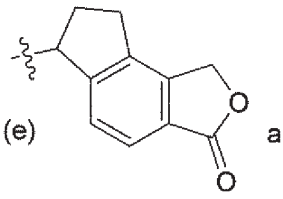
In another embodiment of this invention are compounds of Formula VIII, VIIIa or IX wherein Z^2 is selected from the group consisting of z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v and z2-vi. In a class thereof are compounds wherein Z^2 is selected from the group consisting of:

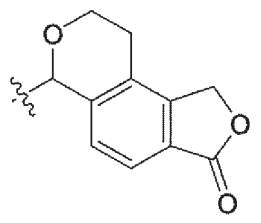


,


,


,


,


and


,

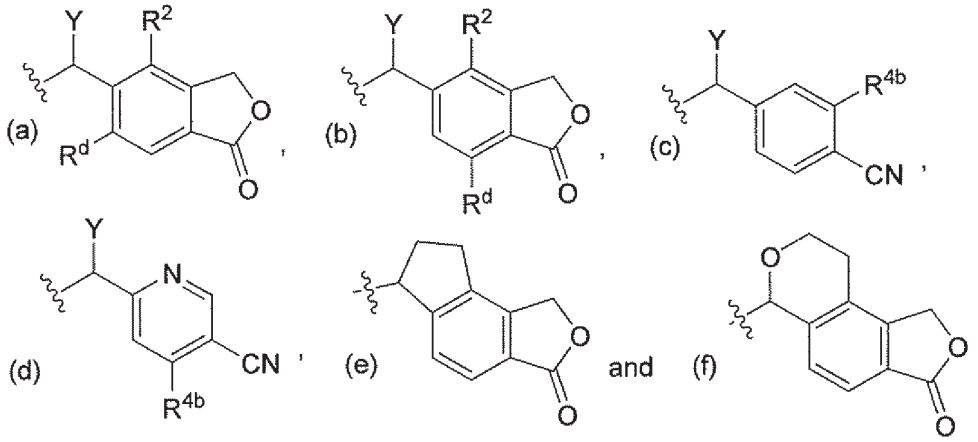
and particularly Z^2 is selected from (a), (b), (c) and (d) and more particularly it is (a) or (d).

In another class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein R^1 is selected from the group consisting of –H, -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F and -OCH_3 and more particularly it is -H or -CH_3. In another class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein R^c is selected from the group consisting of -H and -CH_3.

In another class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -F and -CH_3 provided that Y is -OH or –F when X is not -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F or oxo; in a sub-class thereof Y is -OH and in a different sub-class Y is -H, -F or -CH_3. In another class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein R^2 is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F and -OCH_3, and more particularly it is -H or -CH_3 and even more particularly it is -CH_3. In another class of Formula VIII, VIIIa or

IX are compounds wherein R^d is selected from the group consisting of -H and -CH_3 and more particularly R^d is -H. In another class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein R^{4b} is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F and more particularly it is selected from -H, -CH_3 and -OCH_3.

In a further sub-class of Formula VIII, VIIIa or IX are compounds wherein R^1 is selected from the group consisting of –H, -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F and -OCH_3 and more particularly it is -H or -CH_3; R^c is selected from the group consisting of -H and -CH_3; Z^2 is selected from the group consisting of



and particularly Z^2 is selected from (a), (b), (c) or (d), and more particularly it is (a) or (d); Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -F and -CH_3 provided that Y is -OH or –F when X is not -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F or oxo; R^2 is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -CH_2CH_3, cyclopropyl, -F and -OCH_3, and more particularly it is -H or -CH_3 and even more particularly it is -CH_3; R^d is selected from the group consisting of -H and -CH_3 and more particularly R^d is -H; and R^{4b} is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and -F and more particularly it is selected from -H, CH_3 and -OCH_3.

As used herein except if noted otherwise, "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. Commonly used abbreviations for alkyl groups are used throughout the specification. For example the term "C_{1-6} alkyl" (or "C_1-C_6 alkyl"), means linear or branched chain alkyl groups, including all isomers, having the specified number of carbon atoms and includes all of the hexyl and pentyl isomers as well as *n*-, *iso*-, *sec*- and *tert*-butyl (butyl, *s*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl; Bu = butyl), *n*- and *i*-propyl (Pr = propyl), ethyl (Et) and methyl (Me).

"Cycloalkyl" is a cyclized alkyl ring having the indicated number of carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The cycloalkyl ring may be substituted on any available carbon which results in the creation of a stable structure, including the ring carbon which serves as the point of attachment to the rest of the molecule.

In some instances the number of substituents which may be optionally present on a moiety is specified, for example but not limited to, 1 to 3 of -F (fluoro). For example, an alkyl group that can be optionally substituted with 1-3 of -F includes, but is not limited to, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CF_3)-CH_3$, $-(CH_2)_3-CF_3$, $-(CH_2)_2CH(CF_3)CH_3$, and $-(CH_2)_5-CF_3$, as appropriate for the defined number of carbon atoms for the given alkyl group.

Halo or halogen refers to -F (fluoro), -Cl (chloro), -Br (bromo) and -I (iodo). Preferred halogens are -F and -Cl.

Unless expressly depicted or described otherwise, variables depicted in a structural formula with a "floating" bond, such as each of substituents R^a, R^b, R^c and R^d in structural Formula I, are permitted on any available carbon atom in the ring to which each is attached.

The present invention encompasses all stereoisomeric forms of the compounds of Formula I. Centers of asymmetry that are present in the compounds of Formula I can all independently of one another have (R) configuration or (S) configuration. When bonds to the chiral carbon are depicted as straight lines in the structural Formulas of the invention, it is understood that both the (R) and (S) configurations of the chiral carbon, and hence both enantiomers and mixtures thereof, are embraced within the Formula. Similarly, when a compound name is recited without a chiral designation for a chiral carbon, it is understood that both the (R) and (S) configurations of the chiral carbon, and hence individual enantiomers and mixtures thereof, are embraced by the name. The production of specific stereoisomers or mixtures thereof may be identified in the Examples where such stereoisomers or mixtures were obtained, but this in no way limits the inclusion of all stereoisomers and mixtures thereof from being within the scope of this invention.

The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. Thus, enantiomers are a subject of the invention in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. In the case of a cis/trans isomerism the invention includes both the cis form and the trans form as well as mixtures of these forms in all ratios. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, if desired, by separation of a mixture by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform starting materials for the synthesis or by stereoselective synthesis. Optionally a derivatization can be carried out before a separation of stereoisomers. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at an intermediate step during the synthesis of a compound of Formula I or it can be done on a final racemic product. Absolute stereochemistry may be determined by X-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing a stereogenic center

of known configuration. Where compounds of this invention are capable of tautomerization, all individual tautomers as well as mixtures thereof are included in the scope of this invention. The present invention includes all such isomers, as well as salts, solvates (including hydrates) and solvated salts of such racemates, enantiomers, diastereomers and tautomers and mixtures thereof.

Reference to the compounds of this invention as those of a specific formula or embodiment, e.g., Formula I (which includes the compounds of Formulas II-X and all embodiments thereof) or any other generic structural formula or specific compound described or claimed herein, is intended to encompass the specific compound or compounds falling within the scope of the formula or embodiment, including salts thereof, particularly pharmaceutically acceptable salts, solvates of such compounds and solvated salt forms thereof, where such forms are possible unless specified otherwise.

In the compounds of Formula I, the atoms may exhibit their natural isotopic abundances, or one or more of the atoms may be artificially enriched in a particular isotope having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number predominantly found in nature. The present invention is meant to include all suitable isotopic variations of the compounds of Formula I. For example, different isotopic forms of hydrogen (H) include protium (^{1}H) and deuterium (^{2}H). Protium is the predominant hydrogen isotope found in nature. Enriching for deuterium may afford certain therapeutic advantages, such as increasing *in vivo* half-life or reducing dosage requirements, or may provide a compound useful as a standard for characterization of biological samples. Isotopically-enriched compounds within Formula I can be prepared without undue experimentation by conventional techniques well known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Schemes and Examples herein using appropriate isotopically-enriched reagents and/or intermediates.

When the compounds of Formula I contain one or more acidic or basic groups the invention also includes the corresponding physiologically or toxicologically acceptable salts, in particular the pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of Formula I which contain acidic groups can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. Examples of such salts include but are not limited to sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of Formula I which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be used according to the invention in the form of their acid addition salts with inorganic or organic acids as, for example but not limited to, salts with hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid,

propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfaminic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, etc. If the compounds of Formula I simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). Salts can be obtained from the compounds of Formula I by customary methods which are known to the person skilled in the art, for example by combination with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or by anion exchange or cation exchange from other salts. The present invention also includes all salts of the compounds of Formula I which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically (i.e., pharmaceutically) acceptable salts.

Furthermore, compounds of the present invention may exist in amorphous form and/or one or more crystalline forms, and as such all amorphous and crystalline forms and mixtures thereof of the compounds of Formula I are intended to be included within the scope of the present invention. In addition, some of the compounds of the instant invention may form solvates with water (i.e., a hydrate) or common organic solvents. Such solvates and hydrates, particularly the pharmaceutically acceptable solvates and hydrates, of the instant compounds are likewise encompassed within the scope of this invention, along with un-solvated and anhydrous forms.

Any pharmaceutically acceptable pro-drug modification of a compound of this invention which results in conversion in vivo to a compound within the scope of this invention is also within the scope of this invention. For example, esters can optionally be made by esterification of an available carboxylic acid group or by formation of an ester on an available hydroxy group in a compound. Similarly, labile amides can be made. Pharmaceutically acceptable esters or amides of the compounds of this invention may be prepared to act as pro-drugs which can be hydrolyzed back to an acid (or $-COO^-$ depending on the pH of the fluid or tissue where conversion takes place) or hydroxy form particularly in vivo and as such are encompassed within the scope of this invention. Examples of pharmaceutically acceptable pro-drug modifications include, but are not limited to, $-C_{1-6}$alkyl esters and $-C_{1-6}$alkyl substituted with phenyl esters.

Accordingly, the compounds within the generic structural formulas, embodiments and specific compounds described and claimed herein encompass salts, all possible stereoisomers and tautomers, physical forms (e.g., amorphous and crystalline forms), solvate and hydrate forms thereof and any combination of these forms, as well as the salts thereof, pro-drug forms thereof, and salts of pro-drug forms thereof, where such forms are possible unless specified otherwise.

The compounds of Formula I according to the invention are inhibitors of ROMK, and are therefore useful as diuretic and/or natriuretic agents. ROMK inhibitors help to increase urination

and increase urine volume and also to prevent or reduce reabsorption of sodium in the kidneys leading to increased excretion of sodium and water. Therefore, the compounds are useful for treatment or prophylaxis of disorders that benefit from increased excretion of water and sodium from the body. Accordingly, an object of the instant invention is to provide a method for inhibiting ROMK comprising administering a compound of Formula I in a ROMK-inhibitory effective amount to a patient in need thereof. The inhibition of ROMK by the compounds of Formula I can be examined, for example, in any of the activity assays described below. Another object is to provide a method for causing diuresis, natriuresis or both, comprising administering a compound of Formula I in a therapeutically effective amount to a patient in need thereof.

Due to their activity as diuretics and natriuretic agents, this invention further provides the use of compounds of Formula I in methods for treatment of, prevention of or reduction of risk for developing medical conditions that benefit from increased excretion of water and sodium, such as but not limited to one or more of hypertension, heart failure (both acute and chronic, also known as congestive heart failure) and/or other conditions resulting from excessive salt and water retention. It further includes the use of the compounds of Formula I in methods for treatment of, prevention of or reduction of risk for developing one or more disorders such as pulmonary arterial hypertension (PAH), cardiovascular disease, diabetes, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, stable and unstable angina pectoris, thromboses, restenosis, myocardial infarction, stroke, cardiac insufficiency, pulmonary hypertonia, atherosclerosis, hepatic cirrhosis, ascitis, pre-eclampsia, cerebral edema, nephropathy, nephrotic syndrome, acute and chronic kidney insufficiency, hypercalcemia, Dent's disease, Meniere's disease, edetamous states, and other conditions for which a diuretic would have therapeutic or prophylactic benefit. The compounds of the invention can be administered to a patient having, or at risk of having, one or more conditions for which a diuretic would have therapeutic or prophylactic benefit such as those described herein.

In general, compounds that are ROMK inhibitors can be identified as those compounds which, when tested, have an IC_{50} of 5 μM or less, preferably 1 μM or less, and more preferably 0.25 μM or less, in at least one of the following assays: 1) the $^{86}Rb^{+}$ Efflux Assay, 2) the Thallium Flux Assay, 3) the Electrophysiology Assay. These assays are described in more detail further below.

The dosage amount of the compound to be administered depends on the individual case and is, as is customary, to be adapted to the individual circumstances to achieve an optimum effect. Thus, it depends on the nature and the severity of the disorder to be treated, and also on the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, on the efficacy and duration of action of the compounds used, on whether the therapy is acute or chronic or prophylactic, or on whether other active compounds are administered in addition to compounds of Formula I. A consideration of these factors is well within the purview of the

ordinarily skilled clinician for the purpose of determining the therapeutically effective or prophylactically effective dosage amount needed to prevent, counter, or arrest the progress of the condition. It is expected that the compound will be administered chronically on a daily basis for a length of time appropriate to treat or prevent the medical condition relevant to the patient, including a course of therapy lasting days, months, years or the life of the patient.

In general, a daily dose of approximately 0.001 to 100 mg/kg, preferably 0.001 to 30 mg/kg, in particular 0.001 to 10 mg/kg (in each case mg per kg of bodyweight) is appropriate for administration to an adult weighing approximately 75 kg in order to obtain the desired results. The daily dose is preferably administered in a single dose or, in particular when larger amounts are administered, can be divided into several, for example two, three or four individual doses, and may be, for example but not limited to, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, etc., on a daily basis. In some cases, depending on the individual response, it may be necessary to deviate upwards or downwards from the given daily dose. Furthermore, the compound may be formulated for immediate or modified release such as extended or controlled release.

The term "patient" includes animals, preferably mammals and especially humans, who use the instant active agents for the prohhylaxis or treatment of a medical condition. Administering of the drug to the patient includes both self-administration and administration to the patient by another person. The patient may be in need of treatment for an existing disease or medical condition, or may desire prophylactic treatment to prevent or reduce the risk for developing said disease or medical condition or developing long-term complications from a disease or medical condition.

The term therapeutically effective amount is intended to mean that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, a system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. A prophylactically effective amount is intended to mean that amount of a pharmaceutical drug that will prevent or reduce the risk of occurrence of the biological or medical event that is sought to be prevented in a tissue, a system, animal or human by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. It is understood that a specific daily dosage amount can simultaneously be both a therapeutically effective amount, e.g., for treatment of hypertension, and a prophylactically effective amount, e.g., for prevention or reduction of risk of myocardial infarction or prevention and reduction of risk for complications related to hypertension.

In the methods of treatment of this invention, the ROMK inhibitors may be administered via any suitable route of administration such as, for example, orally, parenterally, or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections,

intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. Oral formulations are preferred, particularly solid oral dosage units such as pills, tablets or capsules.

Accordingly, this invention also provides pharmaceutical compositions comprised of a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. For oral use, the pharmaceutical compositions of this invention containing the active ingredient may be in forms such as pills, tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients, which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, mannitol, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc.

Pharmaceutical compositions may also contain other customary additives, for example, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

Oral immediate-release and time-controlled release dosage forms may be employed, as well as enterically coated oral dosage forms. Tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques for aesthetic purposes, to mask taste or for other reasons. Coatings can also be used to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredients is mixed with water or miscible solvents such as propylene glycol, PEGs and ethanol, or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents and flavoring agents

may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid. Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose.

The instant invention also encompasses a process for preparing a pharmaceutical composition comprising combining a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable carrier. Also encompassed is the pharmaceutical composition which is made by combining a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable carrier. The carrier is comprised of one or more pharmaceutically acceptable excipients. Furthermore, a therapeutically effective amount of a compound of this invention can be used for the preparation of a medicament useful for inhibiting ROMK, for causing diuresis and/or natriuresis, and/or for treating, preventing or reducing the risk for any of the medical conditions described herein, in dosage amounts described herein.

The amount of active compound of Formula I and/or its pharmaceutically acceptable salts in the pharmaceutical composition may be, for example but not limited to, from 0.1 to 200 mg, preferably from 0.1 to 50 mg, per dose on a free acid/free base weight basis, but depending on the type of the pharmaceutical composition and potency of the active ingredient it could also be lower or higher. Pharmaceutical compositions usually comprise 0.5 to 90 percent by weight of the active compound on a free acid/free base weight basis.

The compounds of Formula I inhibit ROMK. On account of this property, apart from use as pharmaceutically active compounds in human medicine and veterinary medicine, they can also be employed as a scientific tool or as aid for biochemical investigations in which such an effect on ROMK is intended, and also for diagnostic purposes, for example in the in vitro diagnosis of cell samples or tissue samples. The compounds of Formula I can also be employed as intermediates for the preparation of other pharmaceutically active compounds.

One or more additional pharmacologically active agents may be administered in combination with a compound of Formula I. An additional active agent (or agents) is intended to mean a pharmaceutically active agent (or agents) different from the compound of Formula I. Generally, any suitable additional active agent or agents, including but not limited to anti-hypertensive agents, anti-atherosclerotic agents such as a lipid modifying compound, anti-diabetic agents and/or anti-obesity agents may be used in any combination with the compound of Formula I in a single dosage formulation (a fixed dose drug combination), or may be administered to the patient in one or more separate dosage formulations which allows for concurrent or sequential administration of the active agents (co-administration of the separate active agents). Examples of additional active agents which may be employed include but are not limited to angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, or trandolapril), angiotensin II receptor

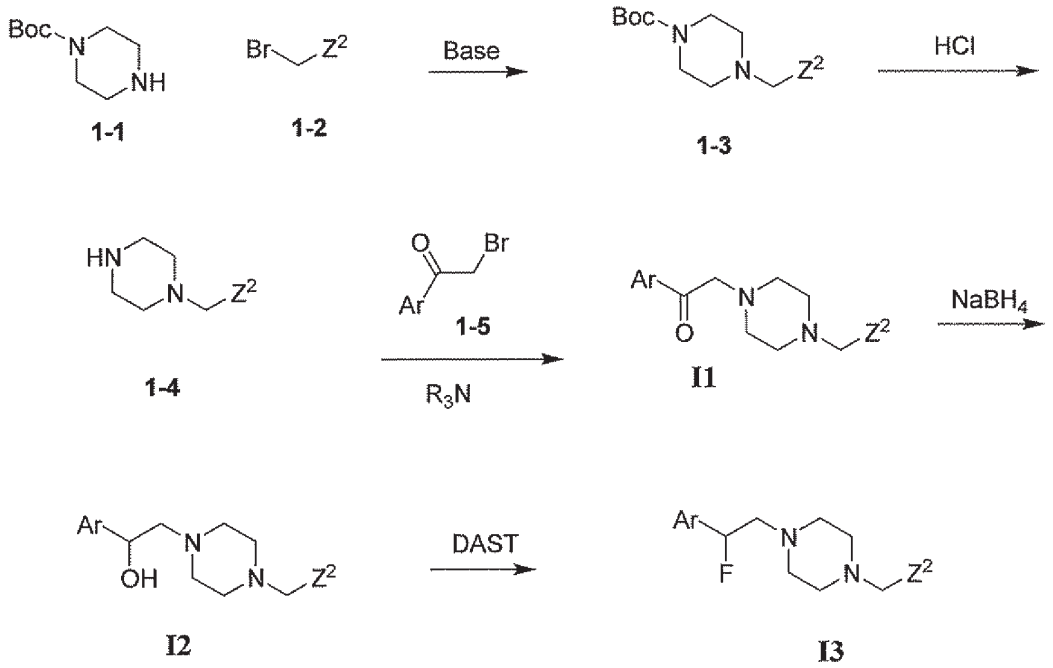
antagonists also known as angiotensis receptor blockers or ARBs (e.g., losartan i.e., COZAAR®, valsartan, candesartan, olmesartan, telmesartan and any of these drugs used in combination with hydrochlorothiazide such as HYZAAR®), neutral endopeptidase inhibitors (e.g., thiorphan and phosphoramidon), aldosterone antagonists, renin inhibitors (e.g. urea derivatives of di- and tri-peptides (See U.S. Pat. No. 5,116,835), amino acids and derivatives (U.S. Patents 5,095,119 and 5,104,869), amino acid chains linked by non-peptidic bonds (U.S. Patent 5,114,937), di- and tri-peptide derivatives (U.S. Patent 5,106,835), peptidyl amino diols (U.S. Patents 5,063,208 and 4,845,079) and peptidyl beta-aminoacyl aminodiol carbamates (U.S. Patent 5,089,471); also, a variety of other peptide analogs as disclosed in the following U.S. Patents 5,071,837; 5,064,965; 5,063,207; 5,036,054; 5,036,053; 5,034,512 and 4,894,437, and small molecule renin inhibitors (including diol sulfonamides and sulfinyls (U.S. Patent 5,098,924), N-morpholino derivatives (U.S. Patent 5,055,466), N-heterocyclic alcohols (U.S. Patent 4,885,292) and pyrolimidazolones (U.S. Patent 5,075,451); also, pepstatin derivatives (U.S. Patent 4,980,283) and fluoro- and chloro-derivatives of statone-containing peptides (U.S. Patent 5,066,643), enalkrein, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskiren (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-octanamid hemifumarate) SPP600, SPP630 and SPP635), endothelin receptor antagonists, vasodilators (e.g. nitroprusside), calcium channel blockers (e.g., amlodipine, nifedipine, veraparmil, diltiazem, gallopamil, niludipine, nimodipins, nicardipine), potassium channel activators (e.g., nicorandil, pinacidil, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), diuretics (e.g., hydrochlorothiazide), sympatholitics, beta-adrenergic blocking drugs (e.g., propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, or metoprolol tartate), alpha adrenergic blocking drugs (e.g., doxazocin, prazocin or alpha methyldopa) central alpha adrenergic agonists, peripheral vasodilators (e.g. hydralazine), lipid lowering agents (e.g., HMG-CoA reductase inhibitors such as simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin and rosuvastatin, and cholesterol absorption inhibitors such as ezetimibe); niacin in immediate-release or controlled release forms, and particularly niacin in combination with a DP antagonist such as laropiprant (TREDAPTIVE®) and/or with an HMG-CoA reductase inhibitor; niacin receptor agonists such as acipimox and acifran, as well as niacin receptor partial agonists; metabolic altering agents including insulin sensitizing agents and related compounds for the treatment of diabetes such as
biguanides (e.g., metformin), meglitinides (e.g., repaglinide, nateglinide), sulfonylureas (e.g., chlorpropamide, glimepiride, glipizide, glyburide, tolazamide, tolbutamide), thiazolidinediones also referred to as glitazones (e.g., pioglitazone, rosiglitazone), alpha glucosidase inhibitors (e.g., acarbose, miglitol), dipeptidyl peptidase inhibitors (e.g., sitagliptin, saxagliptin), ergot alkaloids (e.g., bromocriptine), combination medications such as JANUMET® (sitagliptin with metformin), and injectable diabetes medications such as exenatide and pramlintide acetate; or

with other drugs beneficial for the prevention or the treatment of the above-mentioned diseases including but not limited to diazoxide.

Several methods for preparing the compounds of this invention are described in the following Schemes and Examples. Starting materials and intermediates are purchased, made from known procedures, or as otherwise illustrated. The Ar group shown in the below schemes can represent any of the substituted aromatic or substituted heterocyclic groups found in Z^1 or Z^2 as defined previously.

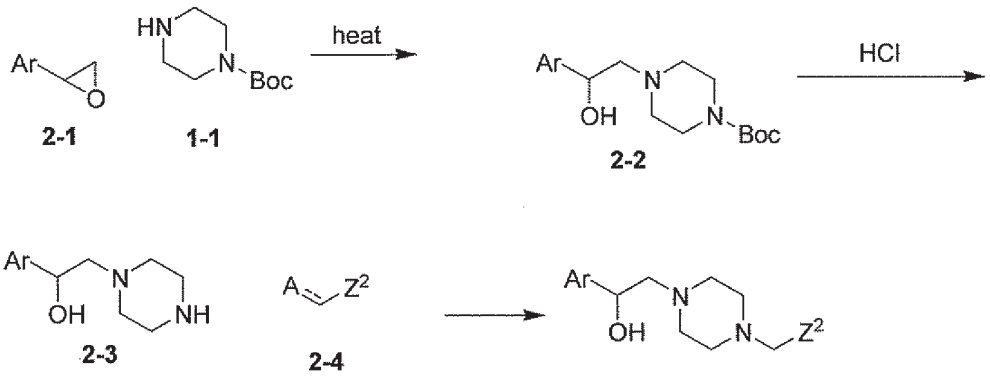
The preparation of the compounds **I1, I2, and I3** is detailed in Scheme 1. Treatment of the electrophile **1-2** (such as bromide, iodide, mesylate, or tosylate) with 1-Boc Piperazine **1-1** under basic conditions (such as in the presence of triethylamine) affords the alkylation adduct **1-3**. The Boc protecting group (Greene, T.; Wuts, P. G. M. *protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY 1991) of **1-3** can be removed under acidic conditions, such as with TFA or HCl. Alternatively, the piperazine may be protected with another protecting group such as Cbz, and subsequently removed by hydrogenolysis. Subsequent alkylation of 1-4 with bromo-ketone **1-5** (the Ar-CO group represents an example of Z^1) in the presence of a base such as triethylamine gives rise to compounds **I1**. The benzylic carbonyl of **I1** can be reduced to the corresponding alcohol with standard reducing agents such as sodium borohydride to yield **I2** (the Ar-CHOH- group represents an example of Z^1). Compound **I2** can be converted to **I3** (the Ar-CHF- group represents an example of Z^1) by treating with fluorination agents such as DAST (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35).

SCHEME 1



More generally, compounds of formula **I2** can also be prepared by the sequence detailed in Scheme 2. Treating epoxides **2-1** with commercial 1-Boc Piperazine at elevated temperatures gives rise to alcohol **2-2** (Nomura, Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). Alternatively, the piperazine may be protected with another protecting group such as Cbz. The Ar-CHOH- group in **2-2** represents an example of Z^1. The Boc group can be removed under acidic conditions such as with TFA or HCl to afford piperazine **2-3** (if the piperazine is protected with a Cbz protecting group, then that group is removed using hydrogen and a catalyst such as Pd/C). The coupling of 2-3 and 2-4 can be achived either by alkylation under basic conditions where 2-4 is an electrophile where A is bromide, iodide, mesylate, or tosylate, or by standard reductive amination conditions where 2-4 is an aldehyde with A being a carbonyl oxygen (for example using sodium borohydride or sodium triacetoxy borohydride).

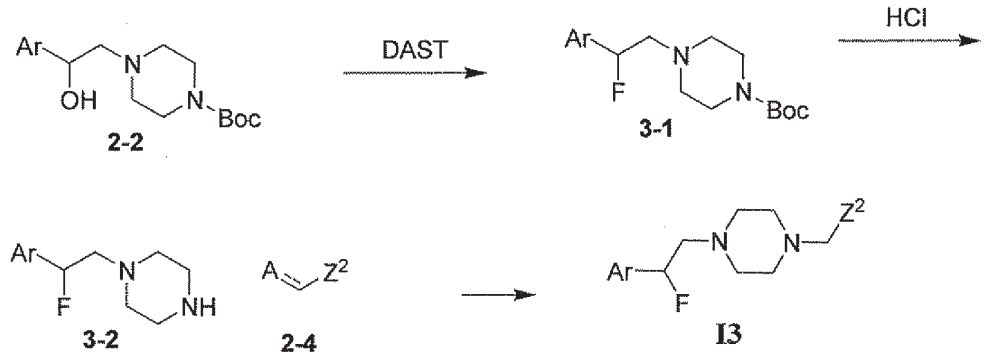
SCHEME 2



I2

Compounds of formula **I3** can also be prepared from alcohol **2-2** previously described in Scheme 2 (Scheme 3). Treatment of alcohol **2-2** with a fluorinating reagent such as DAST gives rise to fluoride **3-1** (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35). The Ar-CHF-group in **3-1** represents an example of Z^1. The Boc group can be removed under acidic conditions to afford piperazine **3-2**, which can then be coupled to **2-4** via either alkylation or reductive amination reaction conditions described above in Scheme 2.

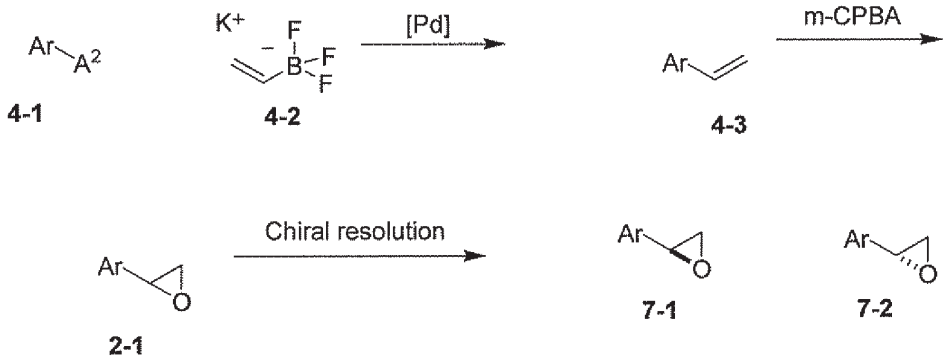
SCHEME 3



The epoxides **2-1** can be prepared following the method detailed in Scheme 4A. Treatment of **4-1** (where A^2 is bromide, iodide, or trifluoromethane sulfonate) with commercially available potassium vinyl trifluoroborate **4-2** (Molander, G.; Luciana, A. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(10), 3950-3956) under palladium catalyzed coupling conditions with an appropriate phosphine ligand gives rise to styrene **4-3** (Molander, G.; Brown, A. Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(26), 9681-9686). The olefins can be converted to the corresponding epoxides **2-1** under standard epoxidation conditions with, for example, m-CPBA (Fringuelli, F. et al. Organic Preparations and Procedures International, 1989, 21(6), 757-761). If the Ar group contains a heterocyle that is not compatable with use of m-CPBA, then a two step

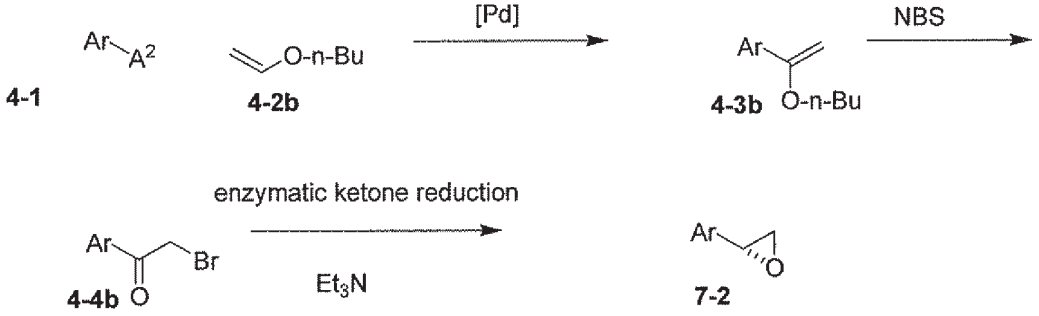
sequence involving formation of a bromohydrin intermediate with, for example, Br_2/water, followed by epoxide formation with base (for example Na_2CO_3) can be substituted. The racemic epoxide can be resolved under chiral HPLC chromatography conditions to afford its enantiomers, which can be used in place of **2-1** according to Scheme 2.

SCHEME 4A



Alternatively, enantiopure epoxides **7-1** or **7-2** can be prepared as shown in Scheme 4B. Treatment of **4-1** (where A^2 is bromide, iodide, or trifluoromethane sulfonate) with commercial available vinyl butylether **4-2b** under palladium catalyzed conditions with a suitable ligand (for example $Pd(OAc)_2$, DPPP) can provide the enol ethers **4-3b**. Treatment with NBS or other similar reagents affords the corresponding bromomethyl ketones **4-4b**. These can be subjected to avariety of asymmetric ketone reduction conditions, for example with an enzyme that can affect such a transformation with high enantioselectivity. Subsequent treatment with a base such as triethylamine leads to cyclization, affording the enantioenriched epoxides **7-2** (or depending upon the asymmetric reducing agent **7-1**).

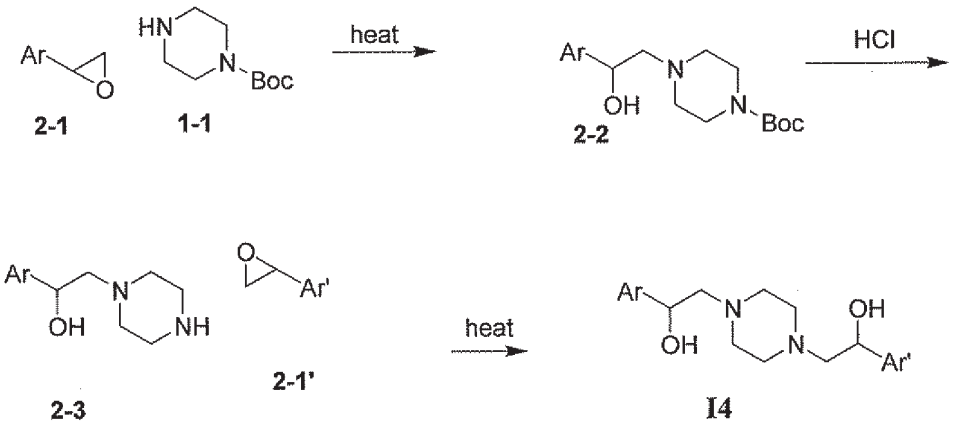
SCHEME 4B



Compound **I4**, which is substituted at both benzylic positions with an OH group, can be prepared following the sequence detailed in Scheme 5. Coupling of epoxide **2-1** to commercial 1-Boc piperazine **1-1** at elevated temperatures leads to the formation of alcohol **2-2**. Alternatively, 1-Cbz piperazine may be used in place of the 1-Boc piperazine **1-1**. The Ar-CHOH- group in **2-2** represents an example of Z^1. Removal of the Boc group of **2-2** under acidic

conditions, such as with HCl or TFA, gives **2-3** (if the protecting group on the piperazine was Cbz, then it can be removed using, for example, hydrogen and a catalyst such as Pd/C). It is often helpful for the success of the subsequent epoxide opening reaction to convert **2-3** to its free base form by washing with an aqueous base solution. The free base form of **2-3** can then be coupled to the right hand epoxide, which is prepared in similar manners as descibed in Scheme 4, to afford compound **I4**. The Ar'-CHOH- group in **2-2** represents an example of Z^2.

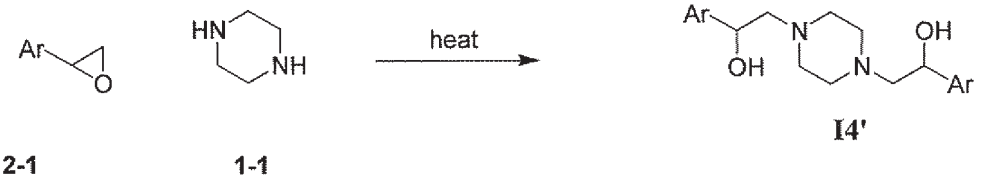
SCHEME 5



2-1 **1-1** **2-2** **2-3** **2-1'** **I4**

Compounds of this class bearing the same aromatic substitution patterns (Z^1 is the same as Z^2) can be prepared in one step by treating the epoxide **2-1** with piperazine at elevated temperatures in solvents such as ethanol or DMSO (Scheme 6). The Ar-CHOH- groups in **I4'** represent examples of either Z^1 or Z^2.

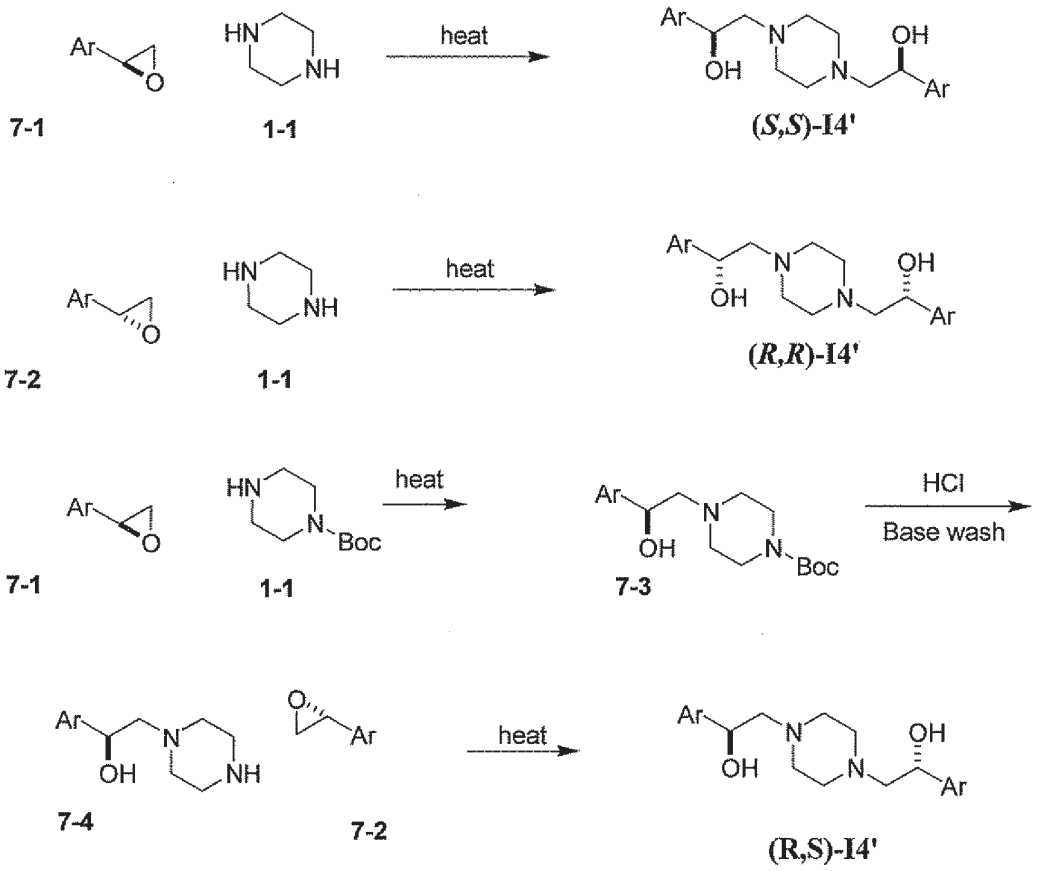
SCHEME 6



2-1 **1-1** **I4'**

The stereochemistry of the epoxide is conserved during the ring-opening reaction. Thus, reacting enantio-pure epoxide with piperazine at elevated temperatures gives rise to (*R*,*R*) or (*S*,*S*) isomer of **I4'** (Scheme 7). The (*R*,*S*)-meso isomer of **I4'** can be prepared in a step-wise epoxide-opening sequence with the two enantiomers of the epoxide (Scheme 7). The Ar-CHOH- groups in **I4'** represent examples of either Z^1 or Z^2.

SCHEME 7



Compound **I5**, which is substituted at both benzylic positions with a fluorine atom, can be prepared by treating compound **I4** with fluorinating reagents such as DAST in one step (Scheme 8). The Ar-CHF- groups in **I4'** represent examples of either Z^1 or Z^2.

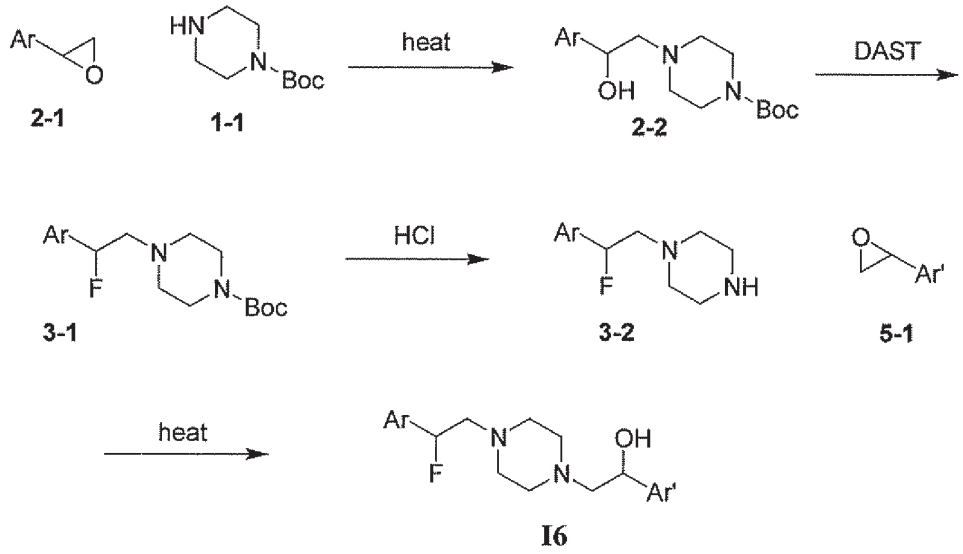
SCHEME 8



I4 I5

The preparation of compounds **I6** can be achieved following the sequence detailed in Scheme 9. Treating epoxide **2-1** with commercially available 1-Boc piperazine at elevated temperatures gives rise to alcohol **2-2** (Nomura, Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). The hydroxyl group of **2-2** can be converted to the fluoride by treatment of such fluorinating reagent as DAST (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35). Removal of the Boc group of **3-1** under acidic conditions such as TFA gives rise to piperazine **3-2**. Piperazine **3-2** can be washed with an aqueous base solution followed by extraction with organic solvents to generate the free base form. The free base of **3-2** can be coupled to epoxide **5-1** at elevated temperatures to afford compound **I6**. The Ar-CHF- and Ar'-CHOH- groups in **I6** represent examples of either Z^1 or Z^2.

SCHEME 9



2-1 1-1 2-2 3-1 3-2 5-1 I6

General Procedures.

Reactions sensitive to moisture or air were performed under nitrogen or argon using anhydrous solvents and reagents. The progress of reactions was determined by either analytical thin layer chromatography (TLC) usually performed with E. Merck precoated TLC plates, silica gel 60F-254, layer thickness 0.25 mm or liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Typically the analytical LC-MS system used consisted of a Waters ZQ platform with electrospray ionization in positive ion detection mode with an Agilent 1100 series HPLC with autosampler.

The column was usually a Water Xterra MS C18, 3.0 × 50 mm, 5 μm. The flow rate was 1 mL/min, and the injection volume was 10 μL. UV detection was in the range 210–400 nm. The mobile phase consisted of solvent A (water plus 0.06% TFA) and solvent B (acetonitrile plus 0.05% TFA) with a gradient of 100% solvent A for 0.7 min changing to 100% solvent B over 3.75 min, maintained for 1.1 min, then reverting to 100% solvent A over 0.2 min. Preparative HPLC purifications were usually performed using a mass spectrometry directed system. Usually they were performed on a Waters Chromatography Workstation configured with LC-MS System Consisting of: Waters ZQ single quad MS system with Electrospray Ionization, Waters 2525 Gradient Pump, Waters 2767 Injector / Collector, Waters 996 PDA Detetor, the MS Conditions of: 150-750 amu, Positive Electrospray, Collection Triggered by MS, and a Waters Sunfire C-18 5 micron, 30 mm (id) x 100 mm column. The mobile phases consisted of mixtures of acetonitrile (10-100%) in water containing 0.1%TFA. Flow rates were maintained at 50 mL/min, the injection volume was 1800 μL, and the UV detection range was 210–400 nm. Mobile phase gradients were optimized for the individual compounds.

Reactions perfomed using microwave iradiation were normally carried out using an Emrys Optimizer manufactured by Personal Chemistry, or an Initiator manufactured by Biotage. Concentration of solutions was carried out on a rotary evaporator under reduced pressure. Flash chromatography was usually performed using a Biotage Flash Chromatography apparatus (Dyax Corp.) on silica gel (32-63 mM, 60 Å pore size) in pre-packed cartridges of the size noted. ^{1}H NMR spectra were acquired at 500 MHz spectrometers in $CDCl_3$ solutions unless otherwise noted. Chemical shifts were reported in parts per million (ppm). Tetramethylsilane (TMS) was used as internal reference in CD_3Cl solutions, and residual CH_3OH peak or TMS was used as internal reference in CD_3OD solutions. Coupling constants (J) were reported in hertz (Hz). Chiral analytical chromatography was usually performed on one of Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA, or Chiralcel OJ columns (250x4.6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) with noted percentage of either ethanol in hexane (%Et/Hex) or isopropanol in heptane (%IPA/Hep) as isocratic solvent systems. Chiral preparative chromatography was usually conducted on one of Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Ciralcel IA, or Chiralcel OJ columns (20x250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) with desired isocratic solvent systems identified on chiral analytical chromatography or by supercritical fluid (SFC) conditions. Where retention times are provided, they are not intended to be a definitve characteristic of a particular compound, since retention times will vary depending on the chromatographic conditions and equipment used.

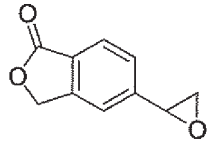
Aside from where crystal product is noted in Example 3B (Method 2), terminology referencing the process of crystallization, crystals or the like in the Intermediates and Examples section is used to describe the process and product resulting from precipitating a solid product

from solution and does not necessarily mean that the precipitated solid was determined to be in a crystalline physical form.

Abbreviations usd herein include: -$C(O)CH_3$ (Ac); acetic acid (AcOH); -$OC(O)CH_3$ (OAc); aqueous (aq); Cbz (benzyloxycarbonyl); *N*;*N*-diisopropylethylamine (DIEA);diethylamine (DEA); N;N-dimethylformamide (DMF); ethyl acetate (EtOAc); diethyl ether (ether or Et_2O); petroleum ether (PE); gram(s) (g); hour(s) (h or hr); 2-propanol (IPA); iso-butyl alcohol (IBA); mass spectrum (ms or MS); microliter(s) (μL); milligram(s) (mg); milliliter(s) (mL); millimole (mmol); minute(s) (min); methyl t-butylether (MTBE); (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP); retention time (t_R); room temperature (rt or RT); saturated aq sodium chloride solution (brine); trifluoroacetic acid (TFA); tetrahydrofuran (THF); flash chromatography (FC); liquid chromatography (LC); liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS or LC-MS); supercritical fluid chromatography (SFC); *t*-butyloxycarbonyl (Boc or BOC); Diethylaminosulfur trifluoride (DAST); dichloromethane (DCM); dimethylacetamide (DMA; DMAC); dimethylsulfoxide (DMSO); 1,3-Bis(diphenylphosphino)propane (DPPP); acetic acid (HOAc); 3-chloroperoxybenzoic acid (m-CPBA); methyl (Me); methanol (MeOH); N-bromosuccinamide (NBS); thin layer chromatography (TLC); diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H); Tmax (maximum temperature); nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP).

The following are representative procedures for the preparation of the compounds used in the following Examples, or which can be substituted for the compounds used in the following Examples which may not be commercially available.

INTERMEDIATE 1



5-Oxirane-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 5-allyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A 4-neck, 22-L, round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, nitrogen bubbler, and condenser was charged with 5-bromophthalide (650 g, 3.0 mol), allyltri-n-butyltin (1200 g, 3.6 mol), palladium tetrakis triphenylphosphine (100 g, 0.089 mol), lithium chloride (250 g, 5.9 mol) and toluene (8.8 L). The mixture was evacuated and flushed with nitrogen 3 times and then was stirred at 100 °C for 4 hours. After slowly cooling to ambient temperature,

the mixture was filtered and concentrated. The resulting solid was purified by silica gel column chromatography (heptane:ethyl acetate, 0->40%) to provide 5-allyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.11-5.18 (m, 2H), 3.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 175.1; t_R = 2.9 min.

Step B: 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-allyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.53 g, 8.78 mmol) was dissolved in methanol (30 mL). THF was added to solubilize the starting material. The resulting mixture was cooled in a dry ice acetone bath (-78 °C) and ozone was bubbled into the reaction until the color of the mixture changed to orange. Nitrogen was bubbled into the reaction for one minute to remove the excess ozone. Sodium borohydride (0.65 g, 2.9 mmol) was added at -78 °C, and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated part way and then taken up in ethyl acetate and water. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

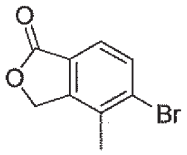
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 2.99 (m, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 179.1; t_R = 1.4 min.

Step C: 5-Oxirane-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (0.50 g, 2.8 mmol) and Et_3N (0.65 ml, 4.7 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added methanesulfonyl chloride (0.24 mL, 3.1 mmol) at 0 °C. After 15 min. the reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue (LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 257.2; t_R = 0.45 min) was redissolved in dichloromethane (5 ml) and treated with DBU (0.80 ml, 5.3 mmol) and stirred 2 h. TLC monitoring showed conversion to the olefin. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The resulting olefin (LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 161.2; t_R = 0.86 min) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and treated with meta-chloro perbenzoic acid (0.90 g, 3.7 mmol) at 0 °C. After 3 h, the mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude epoxide was purified by silica gel column chromatography (5-> 80% EtOAc:hexane) to provide the 5-oxirane-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 2.6, 3.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 4.3, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 2.4, 5.5 Hz, 1H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 177.1; t_R = 0.32 min.

INTERMEDIATE 2



5-bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: (3-bromo-2-methylphenyl)methanol

To a solution of 3-bromo-2-methyl benzoic acid (35 g, 163 mmol) in THF (200 mL) was added Borane THF Complex (1.0 M, 212 mL, 212 mmol). The mixture was allowed to stir for 24 h. TLC showed one single product spot. The reaction was quenched with water. The solvent THF was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in ethyl acetate (500 mL), washed with 1N HCl, sodium carbonate, and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to afford (3-bromo-2-methylphenyl)methanol.

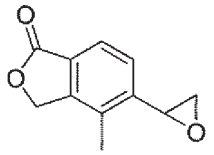
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Step B: 5-bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask charged with (3-bromo-2-methylphenyl)methanol (6.0 g, 30 mmol) was added a 1M TFA solution of Thallium Trifluoroacetate (16.2 g, 29.8 mmol). The mixture was stirred at RT overnight. Analysis by TLC showed no starting material remaining. The solvent was removed under vacuum, and the residue was pumped under high vacuum for 30 min to ensure complete removal of TFA. To the residue was then added Palladium(II) Chloride (529 mg, 2.98 mmol), Lithium Chloride (2.53 g, 59.7 mmol), Magnesium Oxide (2.41 g, 59.7 mmol), and MeOH (150 mL). The reaction was flushed with CO twice, and kept under CO at room temperature. Analysis by LC showed a big product spot within 2 hours. To this solution was added ethyl acetate to precipitate the salts. The black solution was filtered through a celite pad, washed with EtOAc, adsorbed onto silica and purified by silica gel chromatography to afford 5-bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

INTERMEDIATE 3



4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

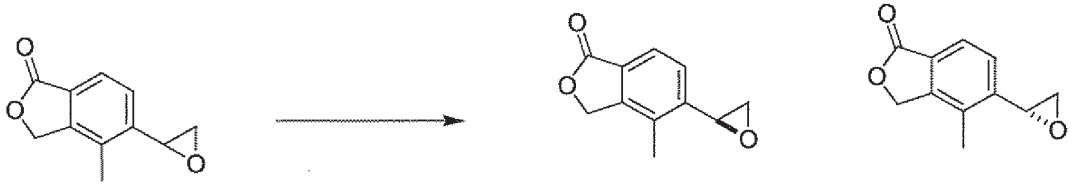
Step A: 5-ethenyl-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-Bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (598 mg, 4.47 mmol), potassium vinyl trifluoroborate (507 mg, 2.23 mmmol), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2Adduct (182 mg, 0.223 mmmol) , and TEA (0.622 mL, 4.47 mmol) were added to 10 mL ethanol in a 20 mL microwave tube. The tube was sealed and degassed, then heated to 140 °C for 20 min. Analysis by LC-MS showed product peak. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine twice, dried and evaporated to dryness. The crude product was purified by MPLC chromatography using a 120g Redi-sep column and 0-80% ETOAC/Hexane solvent system to yield 5-ethenyl-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.76 (d, J = 8Hz, 1H), 7.03(dd, J= 11, 17 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 17 Hz, 1H), 5.55 (d, J= 11 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). LC-MS: M+1= 175; t_R = 2.42 min

Step B: 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-ethenyl-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.46 g, 8.38 mmol) was added to DCM (25 mL) at 0 °C then mCPBA (2.89 g, 16.8 mmol) was added and the mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was washed once each with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$, and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to dryness. The crude material was purified by MPLC chromatography through 120g Redi-sep column eluting with 0-80% EtOAc/hexane solvent system to yield target 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.77 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 3.27 (t, J= 4Hz, 1 H), 2.735 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H) , 2.43 (s, 3H). LC-MS: M+1=191; t_R = 2.2 min.

INTERMEDIATES 3A AND 3B (Method 1)



Slow eluting 3A **Fast eluting 3B**

3A: 4-methyl-5-[(2*S*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one

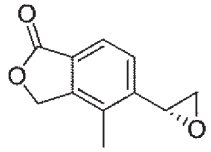
3B: 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Racemic 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was resolved on a ChiralPak® AD-H column (5x25cm)under supercritical fluid chromatography (SFC) conditions on a Berger MGIII preparative SFC instrument. The racemate was diluted to 50 mg/ml in 1:1 DCM:MeOH. The separation was accomplished using 10% EtOH/CO2, flow rate 200 ml/min, 100 bar, 25 °C. 500ul Injections were spaced every 2.12 mins. The fast epoxide (4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one, 3B) eluted at 5.2 min, and the slow epoxide (4-methyl-5-[(2*S*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one, 3A) eluted at 5.6 min.

Alternatively, the resolution could also be achieved using a mobile phase of 8%MeOH / 98% CO_2 with a flow rate of 100ml/min. In that case the sample was prepared by dissolving in methanol, 20mg/ml, and using a 1 mL volume per injection. After separation, the fractions were dried off via rotary evaporator at bath temperature 40°C.

The absolute stereochemistry of each enantiomer was inferred based on the X-ray crystal structure determination of a final compound made with 3B (EXAMPLE 2A), and by Mosher ester and Trost ester HNMR analysis of esters made starting from 3B (used *tert*-butyl-4-[(2*R*-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl) ethyl}piperazine-1-carboxylate, prepared as described in the synthesis of INTERMEDIATE (*R*)-8). Both epoxide isomers find utility in the present invention.

INTERMEDIATE 3B (Method 2)



4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one

StepA: 3-hydroxymethyl-2-methyl phenol

To a 5L 3 neck RB equipped with overhead stirrer was charged NaBH4 (87.0 g, 2.30 mol) and THF (3.0 L) and the resulting slurry was cooled to 10 °C. To the slurry was then added 3-hydroxy-2-methyl benzoic acid (175 g, 1.15 mol) portionwise over 20 min (Tmax 17 °C). A stirrable slurry formed, and was aged for an additional 45 min at 10-15 °C after which BF_3-OEt_2 (321 mL, 2.53 mol) was added slowly over 1.5 hours. The slurry was aged at 10°C-15°C for 2 h then assayed for reaction completion (98.5 % conversion). The slurry was cooled to < 10 °C and quenched with 931 mL MeOH *slowly over 1.5 h (gas evolution)*. The resulting slurry was aged overnight at RT. The batch was cooled to < 10 °C then quenched with 1 N HCl (1.5 L) to get a homogeneous solution (pH solution ~ 1), which was aged for 30 min and then the organic solvents were removed by rotary evaporation to approximately 1.8 L of total reaction volume (bath temperature was set to 50 °C; internal temp of concentrate after rotary evaporation was ~ 40 °C). The slurry was held at 45 °C for 30 min then cooled slowly to 15 °C. The solids were filtered and washed with cold (15 °C) water (2 x 300 mL), providing 3-hydroxymethyl-2-methyl phenol.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

Step B: 4-Bromo-3-hydroxymethyl-2-methyl phenol

3-Hydroxymethyl-2-methyl phenol (113.9 g, 824.0 mmol) was dissolved in a mixture of acetonitrile (850 mL) and trifluoroacetic acid (750.0 mL, 9,735 mmol) in a 3-neck 5-L flask under nitrogen. The reaction mixture was cooled to -33 °C. N-bromosuccinimide (141 g, 791

mmol) was added over 15 minutes, with the temperature during addition in the range of -35 to -33 °C. The reaction mixture was allowed to stir for an additional 15 min during which time the temperature decreased to -40 °C. The cooling bath was removed, and potassium carbonate (741.0 g, 5,358 mmol) diluted with water to a total of 1.0 L was added. Off-gassing was observed, and the temperature increased to 25 °C. MTBE (1.5 L) was added, and the reaction mixture was transferred to a separatory funnel. The layers were separated. The aqueous layer was diluted with water (500 mL) and extracted with MTBE (1 L) + EtOAc (500 mL), and then MTBE (500 mL) + EtOAc (250 mL). The combined organic layers were washed with water (240 mL) and dried over sodium sulfate. The sodium sulfate was removed by filtration, washed with additional MTBE and concentrated under reduced pressure. MTBE (684 mL, 2 volumes) was added, and the suspension was heated to 40 °C to produce a homogeneous solution. The solution was allowed to cool to room temperature. Six volumes of heptane were added, and the supension was stirred overnight. The suspension was filtered, and the crystals were washed with 4:1 heptane: MTBE (500 mL), followed by heptane (500 mL). The solid was dried under vacuum, providing 4-bromo-3-hydroxymethyl-2-methyl phenol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.52 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)

Step C: 5-Hydroxy-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one

To a 2 L 3 neck flask equipped with overhead stirrer, N_2 inlet, and condenser were charged 4-bromo-3-hydroxymethyl-2-methyl phenol (100 g, 461 mmol), CuCN (83.0 g, 921 mmol), and DMF (500 mL). The solution was sparged with N_2 for 15 min then heated to 145 °C to obtain a homogeneous solution. The solution was aged at 145 °C for 2h, then the reaction mixture was cooled to 95 °C. 41.5 mL water was added (sparged with N_2), and the reaction aged for 20 h. The reaction was cooled to RT then the solids filtered through solka flok and the cake washed with 50 mL DMF. To a 3 L flask containing 1 L EtOAc was added the DMF filtrate. A precipitate coating formed in bottom of flask. The DMF/EtOAc suspension was filtered through solka flok and the cake was washed with 250 mL EtOAc. The resulting filtrate was washed with 5 % brine solution (3x500 mL). The aqueous layers were extracted with 500 mL EtOAc and the combined organics were dried over MgSO4, fitered and evaporated. The solids were slurried in 250 mL MTBE at RT then filtered and washed with 100 mL MTBE. The solids were dried under vaccum at RT, providing 5-hydroxy-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).

Step D: Trifluoromethanesulfonic acid 4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester

5-Hydroxy-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one (46.8 g, 285 mmol) was suspended in dichloromethane (935 mL) in 2-L roundbottom flask equipped with overhead stirrer under nitrogen. Triethylamine (59.5 mL, 427 mmol) was added, and the reaction mixture was cooled in

an ice bath to 3.8 °C. Trifluoromethanesulfonic anhydride (67.4 mL, 399 mmol) was added via addition funnel over 50 min, keeping the temperature < 10 °C. After stirring the recation mixture for an additional 15 min, the reaction mixture was quenched with water (200 mL), then stirred with DARCO® KB (activated carbon, 25 g) for 15 min. The biphasic mixture was filtered over Solka floc, washing with additional dichloromethane, and transferred to a separatory funnel, whereupon it was diluted with additional water (300 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with water (500 mL) and 10% brine (200 mL). The dichloromethane solution was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The orange-red solid was adsorbed onto silica gel (27.5 g) and eluted through a pad of silica gel (271 g) with 25% ethyl acetate/hexanes. The resulting solution was concentrated under vacuum with the product crystallizing during concentration. The suspension was filtered, the solid washed with heptane and dried under vacuum and nitrogen, providing trifluoromethanesulfonic acid 4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

Step E: 5-(1-Butoxy-vinyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one

To a 1 L 3-neck was charged trifluoromethanesulfonic acid 4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester (63.0 g, 213 mmol), DMF (315 mL), butyl vinyl ether (138 mL, 1063 mmol))then Et_3N (35.6 mL, 255 mmol). The solution was sparged with N_2 for 20 min. To the solution was added $Pd(OAc)_2$ (1.19 g., 5.32 mmol) and DPPP (2.41 g., 5.85 mmol) and sparged for an additional 10 min then heated to 80 °C. After a 1 hr age, the solution was cooled to < 10 °C then quenched with 630 mL EtOAc and washed with 5 % NH_4Cl (2 x 315 mL), 10 % brine (2 x 315 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated by rotary evaporation and flushed with EtOAc (3 x 100 mL) to remove excess butyl vinyl ether, providing crude 5-(1-butoxy-vinyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

Step F: 5-(2-Bromo-acetyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one

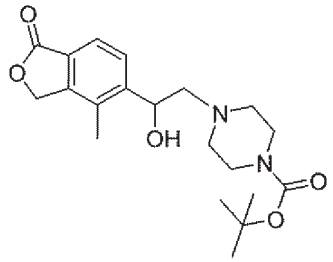
To a 1 L 3-neck flask equipped with overhead stirrer was added crude 5-(1-butoxy-vinyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one (55.8 g) and THF (315 mL). The solution was cooled to < 5 °C after which water (79 mL) was added and the solution was maintained at < 5 °C. NBS (41.6 g) was then added portionwise while maintaining Tmax = 19 °C. The solution was then warmed to RT for 30 minutes. HBr (48 %, 0.241 mL) was added and the reaction was aged at RT for approximately 1 h after which 236 mL water was then added to the batch. A water bath is used to maintain temp at 20 °C. Another 315 mL of water was added (solvent composition 1:2 THF:water) and the slurry was cooled to 15 °C. The resulting solids were filtered and washed with cold 1:2 THF:water (15 °C): 150 mL displacement wash followed by 100 mL slurry wash.

The solids were dried under vacuum at RT to provide 5-(2-bromo-acetyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

Step G: 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-(2-Bromo-acetyl)-4-methyl-3*H*-isobenzofuran-1-one (48.8 g., 181 mmol) was charged to a 5 L 3 neck round bottom equipped with overhead stirrer, thermocouple, and heating mantle. 2-Propanol (1.22 L) was added, followed by 610 mL of pH 7 0.1M potassium phosphate buffer. Buffer solution (610 mL) was charged to a 1.0L erlenmeyer, and 2.44 g of NADP was added to the erlenmeyer and swirled to dissolve. A reducing enzyme, KRED MIF-20 (2.44 g) (available from Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, tel. 1-650-421-8100) was added to the erlenmeyer flask and the mixture was swirled to dissolve the solids. The resulting solution was added to the 5 L round bottom, which was then heated to 28 °C and aged for 6 hours, at which point the reaction was cooled to RT and triethylamine (50.2 mL, 360 mmol) was added. The resulting solution was aged at 40 °C for 1 h. The light slurry solution was cooled to RT, after which 122 g NaCl was added. The solution was aged at RT then extracted with 1.22 L isopropyl acetate (IPAc). The aqueous layer was re-extracted with 400 mL IPAc and the combined organics were washed with 400 mL 20 % brine solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting solids were taken up in 100 mL IPAc (thick slurry). Hexanes were added (400 mL) and the suspension aged at RT then filtered and washed w/ 5:1 Hexanes:IPAc solution (150 mL). The crystalline solids were dried under vacuum at RT to provide 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 4.0, 2.8, 1H), 3.26 (dd, J = 5.6, 4.0, 1H), 2.72 (dd, J = 5.6, 2.8, 1H), 2.42 (s, 3H)

INTERMEDIATE 4



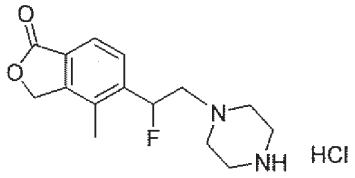
1,1-dimethylethyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate

To a 25 mL microwave tube was added 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.2 g, 6.0 mmol, 1.0 eq) and *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate (1.7 g, 9.0 mmol, 1.5 eq). To the mixture was added EtOH (15 mL). The reaction was heated in a microwave apparatus at 150 °C

for 30 min. The reaction mixture was concentrated to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography yielding 1,1-dimethylethyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.80 (1H, s), 7.26 (1H, s), 5.25 (2H, s), 5.10 (1H, dxd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 10.8 Hz), 3.50 (4H, m), 2.73(2H, m), 2.53 – 2.40 (4H, m), 2.28 (3H, s, Me), 1.47 (9H, s). LC-MS (IE, *m/z*): 377.1 $[M + 1]^+$; t_R = 2.1 min.

INTERMEDIATE 5



5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

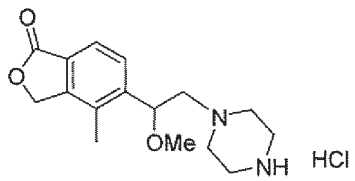
Step A: 1,1-dimethylethyl-4-[2-fluoro-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate

1,1-Dimethylethyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (0.500 g, 1.46 mmol) was added to a 25 ml flask containing a stir bar and dissolved in THF (4 mL). To the solution was added DAST (0.232 mL, 1.76 mmol) and triethylamine (0.175 mL, 1.33 mmol) and subsequently stirred for 45 min; LC as well as TLC (hexanes/EtOAc = 1/0.3) indicated that reaction had gone to completion. Reaction mixture was concentrated to dryness, absorbed into silica gel and loaded into silica column. Compound 1,1-dimethylethyl-4-[2-fluoro-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate was obtained.

Step B: 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

1,1-Dimethylethyl-4-[2-fluoro-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (0.18 g) was treated with 4M HCl in dioxane (4 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was then concentrated to dryness. Analysis by LC indicated complete removal of the Boc group and formation of compound 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride. ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz), δ 7.744 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.612 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.264-6.167 (m, 1H), 5.382 (s, 2H), 3.362-3.309 (m, 2H), 3.255-3.125 (m, 8H), 3.078-3.049 (m, 1H), 2.499 (s, 3H)

INTERMEDIATE 6



4-methyl-5-[1-(methyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

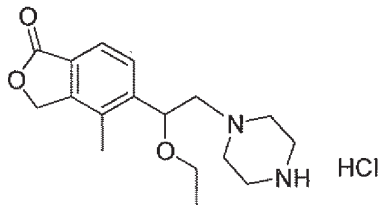
StepA:1,1-dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methyloxy)ethyl]-piperazine-1-carboxylate

1,1-Dimethylethyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (0.10 g, 0.27 mmol) was combined in a 50 mL flask with DMF (2 mL) and DCM (1 mL) and the flask was placed in a cooling bath at -20 °C. The mixture was then treated with NaH (0.021 g, 0.53 mmol) and stirred for 30 minute, followed by addition of iodomethane (0.0414 mL, 0.664 mmol) at -20 °C. The resulting mixture was stirred for another 1 h after which analysis by LC as well as TLC (5% MeOH in DCM) indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was quenched by addition of MeOH and stirred for 10 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated to dryness, dissolved in EtOAc and absorbed into silica gel where it was separated on silica column; to obtain 1,1-dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methyloxy)ethyl]-piperazine-1-carboxylate was isolated.

Step B: 4-methyl-5-[1-(methyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

1,1-Dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methyloxy)ethyl]-piperazine-1-carboxylate was treated with 4M HCl in dioxane (4 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. Analysis by LC indicated complete removal of the Boc group and formation of compound 4-methyl-5-[1-(methyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride. ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz), δ 7.747 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.577 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.402-5.388 (m, 2H), 5.113 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.850 (s, 3H), 3.496-3.327 (m, 8H), 3.228-3.140 (m, 3H), 2.500 (s, 3H).

INTERMEDIATE 7



5-[1-(ethyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

Step A: 1,1-dimethylethyl-4-[2-(ethyloxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate

1,1-Dimethylethyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (0.15 g, 0.40 mmol) in a 50 mL flask was dissolved in DMF (1.5 mL) and DCM (1.5 mL) and the flask was placed in a cooling bath at -30 °C. The mixture was then treated with NaH (0.023 g, 0.99 mmol) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes, followed by treatment with iodoethane (0.080 mL, 0.99 mmol) at -30 °C. The resulting

mixture was stirred for another 1 h after which LC as well as TLC (5% MeOH in DCM) indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was quenched with MeOH and stirred for 10 min at room temperature. The reaction mixture was then concentrated to dryness, dissolved in EtOAc, and absorbed into silica gel where it was separated on silica column to afford of 1,1-dimethylethyl-4-[2-(ethyloxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate.

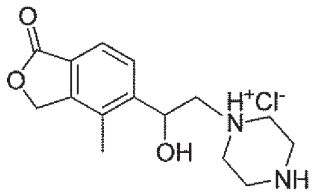
^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.683 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.554 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.200 (s, 2H), 3.356 (s, 1H), 2.899-2.810 (m, 5H), 2.703-2.660 (m, 8H), 2.253 (m, 2H), 1.405 (s, 3H), 1.386 (s, 9H).

Step B: 5-[1-(ethyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

1,1-Dimethylethyl-4-[2-(ethyloxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate was treated with 4M HCl in dioxane (4 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. Analysis by LC indicated complete removal of the Boc group and formation of 5-[1-(ethyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride.

LC-MS (IE, *m/z*): 305 $[M + 1]^+$; t_R = 0.69 min

INTERMEDIATE 8

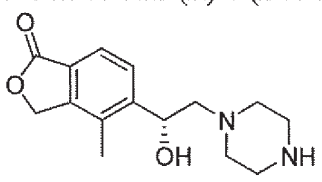


1-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-ium chloride

tert-Butyl-4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (800 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) was treated with 4 *N* HCl in dioxane (4 mL). The reaction was stirred at r.t. for 3 h and then concentrated. The product was dried under high vacuum pump for 6 hr. The intermediate is often converted to the corresponding free base prior to use by partitioning between saturated Na2CO3 solution and $CHCl_3$-IPA (3:1).

LC-MS (IE, *m/z*): 277.1 $[M + 1]^+$; t_R = 0.4 min.

INTERMEDIATE (*R*)-8 (free base)

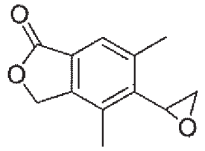


5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a 20 mL microwave tube charged with 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1020 mg, 5.40 mmol) and a stir bar was added 1-Boc Piperazine (800mg, 4.3 mmol) and

EtOH (15 mL). The tube was sealed and heated in a microwave apparatus to 150 °C for 1 hour. The crude product was adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (Hexanes-EtOAc with 10% EtOH: 0 ~ 100% gradient), and solvent removed to afford *tert*-butyl-4-[(2*R*-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl) ethyl}piperazine-1-carboxylate. LCMS M+1 (calc. 377.20, found 377.13). This product was treated with neat TFA for 15 minutes to remove the Boc group. After removal of TFA under reduced pressure, the residue was taken into aq $NaHCO_3$, and back-extracted with $CHCl_3$-IPA (3:1). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated to afford 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38, 5.35 (AB system, J = 15.4, J = 16.7, 2H), 5.06 (dd, J = 3.9 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M+1]^+$ = 277.03.

INTERMEDIATE 9



4,6-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 3-bromo-2,4-dimethylbenzoic acid

2,4-Dimethylbenzoic acid (7.00 g, 46.6 mmol) and NBS (12.4 g, 69.9 mmol) were dissolved in TFA (150 mL). The mixture was then heated at 50 °C for overnight. Analysis by LC as well as TLC (hexanes/EtOAc = 1/1) indicated that reaction had gone to completion. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in DCM, absorbed onto silica gel, and loaded onto a silica MPLC column for separation. The desired product was separated using the solvent system of hexanes/EtOAc (1/1) to yield 3-bromo-2,4-dimethylbenzoic acid. The undesired isomeric 5-bromo-2,4-dimethylbenzoic acid was also isolated. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7.868 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.793 (s, 3H), 2.526 (s, 3H).

Step B: (3-bromo-2,4-dimethylphenyl)methanol

3-Bromo-2,4-dimethylbenzoic acid (6.50 g, 28.4 mmol), in THF (50 mL) was treated with borane tetrahydrofuran complex (42.6 mL, 42.6 mmol) and stirred for 12 h. Analysis by LC indicated that reaction had gone to completion. The solution was concentrated to dryness, redissolved in DCM, and washed with brine. The organic layer was dried over Na2SO4, filtered, and concentrated. The resulting (3-bromo-2,4-dimethylphenyl)methanol was used for the next step with out further purification. ^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.227 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.122 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.730 (m, 2H), 2.492 (s, 3H), 2.456 (s, 3H).

Step C: 5-bromo-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

(3-bromo-2,4-dimethylphenyl)methanol (2.0 g, 9.3 mmol), and thalium(III) trifluoroacetate (7.50

g, 14.0 mmol) were added to a 250 mL flask containing a stir bar. The flask was then placed in a cooling bath at 0 °C. To the flask was added TFA (150 mL) slowly. The resulting mixture was then stirred at room temperature overnight. The TFA was removed under reduced pressure at 30 °C and the resulting residue was redissolved in dichloroethane and concentrated twice (2X100 mL). The residue was then pumped under high vacuum for 45 min. To the dried residue was then added palladium dichloride (165 mg, 0.930 mmol), lithium chloride (788 mg, 18.6 mmol), and magnesium chloride (750 mg, 18.6 mmol). The resulting mixture was dissolved in MeOH (160 mL). The mixture was then degassed and purged with CO (3 times). The flask under CO was stirred at room temp for 4 hours; the color of the reaction mixture changed from white to cream then to brownish. The color of the reaction then finally changed from brownish to black up on which time the reaction had gone to completion as evidenced by LC as well as TLC (hexanes/ EtOAc = 1/0.3) analysis. The reaction mixture was then poured into a 1L Erlenmeyer flask containing DCM (400 mL) and EtOAc (400 mL). The solution was then passed through a celite plug, and rinsed several times with DCM until all the organic material had passed through. The solution was then concentrated to dryness, re-dissolved in DCM, absorbed into silica gel, and separated over silica column to give 5-bromo-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC-MS: M+1 = 242

Step D: 5-ethenyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-Bromo-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (375 mg, 1.56 mmol), potassium vinyl trifluoroborate (417 mg, 3.11 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (127 mg, 0.156 mmol), and triethylamine (409 µL, 3.11 mmol) were combined together in EtOH (10 mL) and heated at 140 °C for 30 min. Analysis by LC as well as TLC (hexanes/EtOAc = 1/0.3) indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, washed with NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness. The resulting residue was then re-dissolved in dichloromethane, absorbed to silica gel, concentrated, and loaded onto a silica MPLC column for separation to afford of 5-ethenyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.626 (s, 1H), 6.771-6.712 (m, 1H), 5.746-5.723 (m, 1H), 5.383-5.346 (m, 1H), 5.254 (s, 2H), 2.415 (s, 3H), 2.349 (s, 3H).

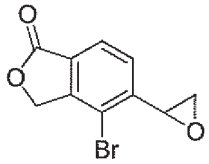
Step E: 4,6-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-Ethenyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (150 mg, 0.797 mmol), mCPBA (275 mg, 1.59 mmol), were combined together in DCM (20 mL) and stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was then diluted with DCM and washed with $Na_2S_2O_3$ solution, $NaHCO_3$ solution, and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness. The resulting residue was then re-dissolved DCM, absorbed onto silica gel, concentrated, and loaded into silica column for separation giving 4,6-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.591 (s, 1H), 7.296 (s, 1H), 5.252 (s, 2H) 4.028 (s, 1H), 3.762-

3.749 (m, 1H), 3.299 (s, 1H), 2.524 (s, 3H), 2.423 (s, 3H)

INTERMEDIATE 10



4-bromo-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask containing a stir bar was added 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one (12.0 g, 56.3 mmol) and NBS (15 g, 84 mmol). Triflic acid (50 mL) was then added at 0 °C and the resulting mixture was allowed to warm to rt and stir for 2 days. TLC analysis of the reaction mixture showed complete reaction. The reaction mixture was poured into ice and the organic layer was separated, washed with brine, water, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness. The residue was then absorbed into silica gel and subjected for purification over a silica MPLC column to give 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC-MS: M+1 = 291

Step B: 4-bromo-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

4,5-Dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one (3.00 g, 10.3 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (12.7 g, 20.6 mmol) and Pd (dppf)Cl_2 (839 mg, 1.03 mmol) in TEA (2.7 mL) and EtOH (15 mL) were heated at 60 °C for 2 h. Analysis by TLC showed clean and complete reaction. The reaction mixture was diluted with EtOAc (500 mL), washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting residue was subjected to purification over silica gel to give 4-bromo-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

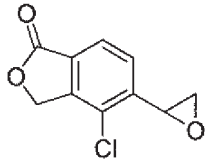
^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.867 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.768 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.184-7.127 (m, 1H), 5.957 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.643 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.251 (m, 2H)

Step C: 4-bromo-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution 4-bromo-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (2.00 g, 8.37 mmol) in DCM (20 mL) was slowly added mCPBA (2.60 g, 8.37 mmol) at 0 °C. The flask was warmed to room temperature and the mixture was then stirred for 12 hours. Analysis by TLC as well as LC indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was washed with aqueous $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$, and water. The organic layer was washed with brine and then concentrated to dryness. The residue was purified over silica gel to give 4-bromo-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz), δ 7.896 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.547 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.274 (m, 2H), 4.273 (s, 1H), 3.314 (s, 1H), 2.733 (s, 1H).

INTERMEDIATE 11



4-chloro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol

To a solution of 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde (8.10 g, 51.7 mmol) in MeOH was added $NaBH_4$ (1.96 g, 51.7 mmol) at 0 °C. The reaction was allowed to stir for 30 minutes. TLC showed clean conversion to a more polar spot. The reaction was diluted with EtOAc (400 mL), washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude 2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol was used in Step B without further purification.

Step B: 4-bromo-2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol

To the flask charged with 2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol from Step A and a stir bar was added NBS (10.8 g, 60.5 mmol) and TFA (50 mL). The reaction was allowed to stir for 16 hours at RT. TLC showed complete reaction at that point. The solvent was removed under vacuum. The residue was re-dissolved in EtOAc, washed with water, and purified by silica gel flash chromatography. A pair of regio-isomers was collected from the separation. The less polar spot was the desired 4-bromo-2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol according to noe NMR analysis. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H).

Step C: 4-chloro-5-hydroxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask charged with 4-bromo-2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol (2.44 g, 10.3 mmol) and a stir bar was added CuCN (2.76 g, 30.8 mmol) and DMF (25 mL). The flask was fitted with a condenser and purged three times with Nitrogen. The solution was then heated to 145 °C for 2 hours. At that point, water (0.555 mL, 30.8 mmol) was added to the reaction via a syringe, and the reaction was kept at 100 °C for another 24 hours. The reaction was cooled to RT, diluted with DCM (100 mL), and filtered through a pad of celite to remove the solids. The filtrate was washed with saturated NH_4OAc, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel flash chromatography. 4-Chloro-5-hydroxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one was collected after removal of solvents. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (broad, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

Step D: 4-chloro-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a cold solution of 4-chloro-5-hydroxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.39 g, 7.53 mmol) in DCM (25 mL) was added Hunig's Base (3.29 mL, 18.8 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (2.54 mL, 15.1 mmol). The mixture was allowed to stir for 16 hours. Analysis by TLC showed complete consumption of all SM. The reaction was diluted with Hexane and washed with water. The solution was dried with sodium sulfate, concentrated, and purified by flash chromatography on a silica column. The solvent was removed under reduced pressure to give intermediate triflate. LC-MS (M+1 = 317).

To the triflate was added a stir bar, potassium vinyltrifluoroborate (1.33 g, 9.90 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0.243 g, 0.332 mmol), triethylamine (1.89 mL, 13.3 mmol), and iso-propanol (50

mL). The mixture was purged three times with nitrogen, and heated to 60 °C for 2 hours. TLC showed complete reaction at that point. Most of the solvent was removed under vacuum. The crude residue was diluted with EtOAc (200 mL), washed with brine, dried over sodium sulfate, adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography to give 4-chloro-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

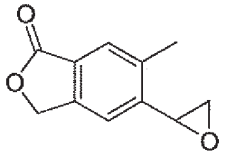
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11, 17.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H).

Step E: 4-chloro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 4-chloro-5-ethenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.1 g, 5.7 mmol) in DCM (40 mL) was added m-CPBA (1.9 g, 8.5 mmol). The solution was allowed to stir at RT for 16 hours. Analysis by TLC and LC showed formation of the desired product, along with some untouched starting material. The reaction was diluted with DCM (200 mL), washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ and Na_2CO_3, dried over sodium sulfate, concentrated, and purified by silica gel flash chromatography to afford 4-chloro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.75 (m, 1H).

INTERMEDIATE 12 (racemate and individual enantiomers)



6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A mixture of 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one (15.0 g, 70.4 mmol), allyl-tributyl-stannane (25.6 g, 77.5 mmol), LiCl (11.8 g, 282 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (1.2 g, 1.0 mmol) in 100 mL toluene was heated under N_2 at 90~100 °C overnight. After cooling to r.t., the mixture was diluted with 250 mL EtOAc and filtered. The filtrate was washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The residue was purified via column (DCM/Petrol Ether=1:5) to give 5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

Step B: 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (13.5 g, 45.2 mmol) in 200 mL DCM/MeOH (V/V=1:1) was bubbled O_3 at -78 °C for 30 min, and N_2 was bubbled for another 15 min at -78 °C. Then 20 mL of Me_2S were added, and the mixture was stirred at r.t. overnight before concentrating to dryness. The residue was dissolved in MeOH (100 mL) and then cooled to 0 °C. $NaBH_4$ (5.90 g, 155 mmol) was added in portions. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then quenched with citric acid (aq.) and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with $NaHCO_3$ (aq.) and brine, dried over anhydrous

Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The residue was purified via column chromatography (EtOAc/ Petrol Ether =1:5) to give 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.92~3.98 (m, 2H), 3.01 (t, *J*=6.4 Hz, 2H).

Step C: 5-(2-hydroxyethyl)-6-iodo-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a cooled (0 °C) solution of 5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (9.00 g, 50.6 mmol) in 100 mL of TfOH was added NIS (12.5 g, 55.6 mmol), then the mixture was stirred at 0 °C for 2 hrs and then poured into ice-water (500 mL). The solution was extracted three times with 500 mL of EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/ Petrol Ether =1:5) to give the desired 5-(2-hydroxyethyl)-6-iodo-2-benzofuran-1(3H)-one (6 g) and isomeric by-product 5-(2-hydroxyethyl)-4-iodo-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.93 (q, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.16 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.45 (t, *J*=5.5 Hz, 1H).

Step D: 5-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask charged with 5-(2-hydroxyethyl)-6-iodo-2-benzofuran-1(3*H*)-one (6.00 g, 19.7 mmol) and a stir bar was added $Pd_2(dba)_3$ (452 mg,0.493 mmol), PPh_3 (1 g, 4 mmol) and NMP (50 mL). The mixture was purged with N_2 and heated to 50 °C for 10 min, followed by addition of CuI (375 mg, 1.97 mmol). After the mixture was heated for another10 min, $Sn(CH_3)_4$ (5.30 g, 29.6 mmol) was added into the reaction, and it was heated to 120 °C for 2 h. After cooled to room temperature, the mixture was diluted with saturated NH_4Cl (200 mL) and extracted with EtOAc (3*200 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by prep-HPLC to give 5-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.93 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.01 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Step E: 2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl methanesulfonate

To a solution of 5-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.20 g, 6.25 mmol) and TEA (2.5 g, 25 mmol) in DCM (100 mL) was added MsCl (1.40 g, 12.5 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at ambient temperature overnight, then was washed with water and brine. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The collected 2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl methanesulfonate was used for the next step without any purification.

Step F: 5-ethenyl-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a mixture of 2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl methanesulfonate (2.00 g, 7.41 mmol) and TEA (5 mL) in DCM (50 mL) was added DBU (5 mL) slowly at 0 °C. The

mixture was stirred at r.t. overnight, and then was diluted with 50 mL of DCM, washed with 2 N HCl in three times and brine. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified by prep-TLC to give 5-ethenyl-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

Step G: 6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-ethenyl-6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.00 g, 5.75 mmol) in 50 mL of DCM was slowly added mCPBA (3.50 g, 17.4 mmol) in 50 mL of DCM at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 2 days. The mixture was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI indicator paper didn't change color. The organic layer was washed with brine and then concentrated. The residue was purified via silica column to give product 6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

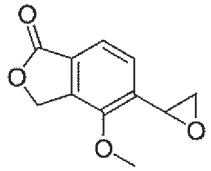
LC-MS M+1 (calc. 191, found 191).

The enantiomers of the product were resolved via chiral HPLC (Column: Chiralpak AD-H 250*4.6mm I.D., 5um; Mobile phase: methanol 15% in MeCN).

Isomer A: LC-[MS M+1] 191.

Isomer B: LC-[MS M+1] 191.

INTERMEDIATE 13



4-(methyloxy)-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: (3-Bromo-2-methoxyphenyl)methanol

In a 250 ml round bottom flask, 3-bromo-2-methoxybenzoic acid (4.0 g, 17 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (100 mL). The solution was cooled to 0 °C. To above solution was added dropwise borane/THF complex (1 *N*, 17.3 mL, 17.3 mmol). The solution was warmed to r.t. and let stirred at r.t for 15 hr. The reaction was quenched with addition of aqueous ammonium chloride and concentrated. The mixture was diluted with EtOAc, washed with 1 N HCl followed by aqueous sodium bicarbonate solution, brine and water. The organic phase was dried over MgSO4, filtered and concentrated. The crude product was used without purification.

LC-MS (IE, *m/z*): 200.95 $[M + 1\text{-}OH]^+$; t_R = 2.27 min.

Step B: 5-Bromo-4-methoxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask charged with (3-bromo-2-methoxyphenyl)methanol (3.0 g, 14 mmol, 1.0 eq) was added thalllic trifluoroacetate (10.0 g, 18.4 mmol, 1.3 eq). To above mixture was added trifluoroacetic acid (25 mL). The reaction was stirred at r.t. for 16 hr, then concentrated. The excess TFA was removed using high vacuum pump. To the residue was added palladium chloride (245 mg, 1.38 mmol, 0.1 eq), magnesium oxide (1.10 g, 27.6 mmol, 2.0 eq) and methanol (35 mL). The reaction was flushed with carbon monoxide three times and stirred under

CO at r.t. for 2 hr. To this solution was added ethyl acetate. The mixture was filtered through a pad of celite and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and loaded on silica gel column. The fractions containing 5-bromo-4-methoxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one were concentrated. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.72 (1H, aromatic, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, aromatic, d, J = 8.0 Hz), 5.44 (2H, s, CH_2 lactone), 4.00 (3H, s, Me). LC-MS (IE, *m/z*): 244.88 $[M + 1]^+$; t_R = 2.67 min.

Step C: 4-Methoxy-5-vinyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

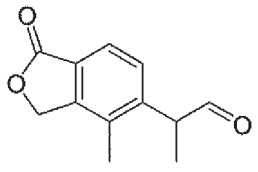
To a 100 mL round bottom flask was added 5-Bromo-4-methoxy-2-benzofuran-1(3*H*)-one (430 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq), potassium trifluoro(vinyl)borate (474 g, 3.5 mmol, 2.0 eq), [1,1'-bis(diphenylposphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) complex with dichloromethane(1:1) (144 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (493 μL, 3.5 mmol, 2.0 eq). To above mixture was added ethanol (12 mL). The flask was degassed and filled with nitrogen. The reaction was heated to reflux for 12 hr. The mixture was then diluted with EtOAc, filtered through a pad of celite and washed with brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and purified by flash column chromatography using biotage and the solvent systems (0-50% EtOAc/Hexane). The fractions containing desired product were collected and concentrated to 4-methoxy-5-vinyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$,) δ in ppm: 7.62 (1H, aromatic, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, aromatic, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, -C<u>H</u>=CH_2, dxd, J = 11.3 Hz, J = 17.8 Hz), 5.79 (1H, -CH=C<u>H</u>$_2$, d, J = 17.7 Hz), 5.24 (1H, -CH=C<u>H</u>$_2$, d, J = 11.3 Hz), 5.39 (2H, C<u>H</u>$_2$-O-, s), 3.88 (3H, Me, s).

Step D: 4-Methoxy-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

4-Methoxy-5-vinyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (120 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) was added into a 100 mL round bottom flask and dissolved in dichloromethane (5 mL). The solution was cooled to 0 °C, and 3-chloroperoxybenzoic acid (327 mg, 1.89 mmol, 2.0 eq) was added portion wise. The mixture was then purged with N_2 and stirred at r.t. for 18 hr. To above solution was added water (5 mL). The crude product was extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, concentrated and purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 0-50%). The desired product was obtained. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.56 (1H, aromatic, d, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, aromatic, d, J = 7.6 Hz), 5.50 (2H, m, CH_2 lactone), 4.23 (1H, m), 4.02 (3H, s, Me), 3.22 (1H, m), 2.72 (1H, m).

INTERMEDIATE 14



2-(4-Methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanal

Step A: 4-methyl-5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A mixture of 5-bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (980 mg, 4.3 mmol), allyl-tributyl-stannane (1.7 g, 5.2 mmol), LiCl (550 mg, 12.9 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 g) in anhydrous toluene was stirred at reflux under N_2 overnight. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified with silica gel column chromatography to give the product 4-methyl-5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

Step B: (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetic acid

To a stirred solution of 4-methyl-5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (2.10 g, 11.2 mmol) in CCl_4 (50 mL), acetonitrile (50 mL) and water (75 mL) was added sodium periodate (12 g, 55.8 mmol) and ruthenium oxide hydrate (210 mg) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was diluted with 100 mL DCM and 100 mL of water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography to afford (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetic acid.

Step C: 1,1-dimethylethyl (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetate

To a solution of (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetic acid (100 mg, 0.48 mmol) in anhydrous DCM (10 mL) was added 1,1-dimethylethyl-N,N-bis(1-methylethyl)imidocarbamate (485 mg, 2.50 mmol) dropwise at 0 °C under N_2. Then the mixture was stirred at r.t. over night. The mixture was filtered and the filtrate was washed with 2N HCl and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by preparative TLC to give 1,1-dimethylethyl (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetate. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Step D: 1,1-dimethylethyl-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoate

A solution of 1,1-dimethylethyl (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetate (770 mg, 3.1 mmol) in 30 mL of anhydrous THF was cooled to -78 °C. NaHMDS (4.0 mmol) was added to the reaction dropwise at -78 °C. After the addition, the mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then CH_3I (462 mg, 3.20 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction was warmed to room temperature slowly and stirred at ambient temperature over night. The reaction was quenched with NH_4Cl solution, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified via preparative TLC to afford 1,1-dimethylethyl-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoate.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.80(dd, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

Step E: 2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoic acid

To a solution of 1,1-dimethylethyl-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoate (400 mg, 1.4 mmol) in 10 mL of anhydrous DCM was added TFA (2.5 mL) dropwise at r.t.

Then the mixture was stirred for 1 hour. The solvent was removed under vacuum to give the crude 2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoic acid, which was used for next step without purification.

Step F: 5-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanoic acid (300 mg, 1.4 mmol) in 18 mL of anhydrous THF was added BH_3.THF (2 mL, 2 mmol) dropwise at 0 °C. Then the mixture was warmed to room temperature slowly and then stirred for 3 hours. Then the mixture was quenched with MeOH and the solvent was removed under vacuum. The residue was the purified via prep-TLC to give 5-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

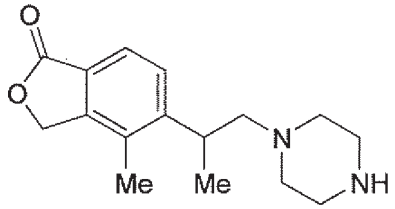
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.77(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.36~3.42 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

Step G: 2-(4-Methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanal

5-(2-Hydroxy-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (161 mg, 0.781 mmol, 1.0 eq) was dissolved in DCM (6 ml). To above solution was added Dess-MartinPeriodinane (397 mg, 0.937 mmol, 1.2 eq). The reaction was stirred at rt for 2 hr. To the reaction was added DCM (10 Ml), $Na_2S_2O_3$ (6 mL) and H_2O (6 mL). The mixture was stirred at r.t. for 30 minutes and formed two layers. The bottom layer was separated and washed with aqueous $NaHCO_3$, brine and water, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness. The crude product was used to next step without purification.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 9.70 (1H, s, CHO), 7.79 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.28 (2H, s), 3.27 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.50 (3H, d, *J* = 7.2 Hz).

INTERMEDIATE 15



4-methyl-5-(1-methyl-2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

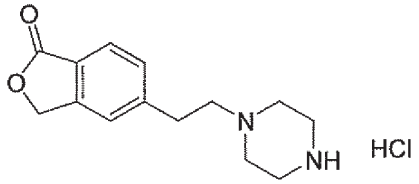
Step A: tert-Butyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propyl]piperazine-1-carboxylate

In a 100 mL round bottom flask, 2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propanal (100 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) and Boc-piperazine (91 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) was dissolved in DCM (10 mL). To above solution was added sodium triacetoxyborohydride (208 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred at r.t. for 16 hr. The reaction was then diluted with DCM (10 mL), washed with aqueous bicarbonate, water and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product was obtained after purification by flash column chromatography (5% MeOH/DCM). LC-MS (IE, *m/z*): 375.41 $[M + 1]^+$; t_R = 2.47 min.

Step B: 4-Methyl-5-(1-methyl-2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

tert-Butyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)propyl]piperazine-1-carboxylate (160 mg, 0.43 mmol) was stirred in TFA (3 mL) at r.t for 3 hr. The reaction was concentrated and pump over high vacuum pump overnight to give the desired product, which could be converted to it's freebase by partitioning between an organic solvent and saturated NaHCO3 solution. LC-MS (IE, *m/z*): 275.38 $[M + 1]^+$; $t_R = 0.38$ min.

INTERMEDIATE 16



5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

Step A: 5-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A three-neck 5L round bottomed flask equipped with a stir bar, firestone valve, thermocouple, condenser and heating mantle was charged with tri-t-butyl phosphonium tetrafluoroborate (500 mg, 1.72 mmol), palladium (II) acetate (250 mg, 1.1 mmol) and 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-one (100 g, 469 mmol). DMF (1.88 L) was added to the flask, and the mixture was degassed three times by alternating vacuum and nitrogen purge. Commercially available bromo(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)zinc solution (1.033 L, 516 mmol) was added via canula and the mixture was again degassed three times. The mixture was then heated at 85 °C for 5 h. Analysis by HPLC-MS indicated the reaction was not complete. The mixture was stirred at 85 °C for 5 more h. The mixture was then allowed to return to room temperature for overnight. 2-methylTHF (2L) and brine were added, and the mixture was stirred for 5 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted again with 2-methylTHF. The organic layers were combined, washed three times with brine (4L each), dried over MgSO4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (1.5 kg silica cartridge), eluting with 0-20% ethyl acetate in dichlromethane to afford 5-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one. MS: m/z 221 $(M+1)^+$.

Step B: (1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde

5-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (61 g, 280 mmol) was combined with water (2.2 L) in a 5 L round bottomed flask equipped with a Claisen adapter, thermocouple, stir bar and nitrogen bubbler. Aqueous HCl solution (2M, 1.14 L, 2.29 mol) was added and the resulting mixture was heated at 40 °C for 8 h. Then the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was extracted three times with 2 L of ethyl acetate. The combined organic layers were concentrated to give (1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde. MS: m/z 177 $(M+1)^+$.

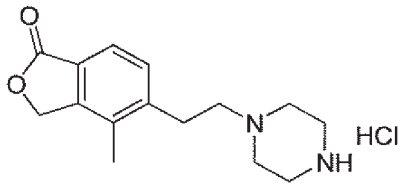
Step C: 1,1-dimethylethyl-4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate

A three neck 5 L round bottomed flask equipped with a nitrogen bubbler, thermocouple, and stirbar was charged with (1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde (46.1 g, 262 mmol) and dichloromethane (1L). 1-Boc-piperazine (48.7 g, 262 mmol) in 1 L of dichloromethane was added and the mixture was stirred for 5 min. Sodium triacetoxyborohydride (111 g, 523 mmol) was added in portions at room temperature and the resulting mixture was stirred for 1 h. Water (1 L) was added and the mixture was stirred for 10 min. After gas evolution subsided the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (1 L). The organic layers were combined, washed with brine, and concentrated. The crude product was purified by silica gel MPLC eluting with a 0-100% gradient of 5% methanol/DCM solution (Solvent A) to pure DCM (Solvent B) to afford 1,1-dimethylethyl-4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate.

Step D: 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

To 1,1-dimethylethyl-4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (120 g, 347 mmol) in dioxane (800 mL) was added 4 N HCl in dioxane (87.0 mL, 347 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature over night. The reaction mixture was concentrated and stored under vacuum overnight to afford 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride. This can be used as is or converted to the free base by partitioning between an organic solvent and saturated NaHCO3 solution. MS: m/z 247 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 17



4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

Step A: 4-methyl-5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a flask charged with 5-bromo-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (320 mg, 1.409 mmol) and a stir bar was added allyl tri-n-butyltin (0.655 ml, 2.11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (244 mg, 0.211 mmol), lithium chloride (179 mg, 4.23 mmol), and toluene (15 mL). The reaction was purged with nitrogen 2 times then was heated at reflux for 4 hours. The product was separated by silica gel chromatography to give 4-methyl-5-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

Step B: (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde

A solution of the above olefin (220 mg, 1.2 mmol) in MeOH (20 mL) was cooled to -78 °C. To this solution was bubbled ozone until the reaction turned blue. Nitrogen was bubbled through the reaction to drive off excess ozone, followed by addition of DMS (0.870 mL, 11.7 mmol).

The reaction was allowed to warm up to RT. The crude product was purified by flash chromatography to afford (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Step C: 1,1-dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate

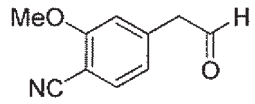
To a solution of (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde (160 mg, 0.84 mmol) and 1-Boc Piperazine (234 mg, 1.26 mmol) in MeOH (5 mL) was added $NaCNBH_3$ (149 mg, 2.52 mmol) and a few drops of acetic acid. The reaction was allowed to stir at RT for 16 hours. TLC at that point showed good and complete reaction. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL), washed with aq. $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, adsorbed onto silica gel, and purified by MPLC. 1,1-Dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate was collected after removal of solvents. LCMS: m/z 361 $(M+1)^+$.

Step D: 4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride

1,1-Dimethylethyl-4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate (245 mg) was treated with 4N HCl in dioxane solution and the reaction was monitored until completion. The mixture was concentrated to afford 4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride. The hydrochloride can be converted to free base as needed by partitioning between organic solvent (EtOAc, DCM, or 30%IPA/CHCl3) and saturated Na2CO3 solution.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 12.4 (broad, 1H), 9.80 (broad, 2H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.64-3.27 (m, 10H).

INTERMEDIATE 18



2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

Step A: Ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate

Ethyl (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) acetate, 12 g, 57 mmol] was dissolved in anhydrous dichloromethane (200 mL). 4-Dimethylaminopyridine (0.70 g, 0.10 equiv) was added, followed by triethylamine (9.6 mL, 69 mmol). The solution was then cooled to -78 °C in a dry ice and acetone bath while under nitrogen. Trifluoromethanesulfonic anhydride (9.6 mL, 57 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (200 mL) and washed with water (2 x 100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to yield ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate, which was used without further purification. LC/MS $[(M+1)- CO_2Et]^+$ = 269.0; t_R = 3.5 min.

Step B: Ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate

Ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate (16.6 g) was dissolved in anhydrous dimethylformamide (100 mL). Zinc cyanide (3.4 g, 29 mmol) was added, and the solution was purged thoroughly with nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5.6 g, 4.9 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 80 °C for 4h. After allowing the reaction mixture to cool to ambient temperature and diluting with water (200 mL), ethyl acetate (400 mL) was added and the mixture was filtered to remove any solids. The filtrate was transferred to a separatory funnel, and the layers separated. The aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (2 × 100 mL). The organic layers were combined and dried over magnesium sulfate. The dry organics were then filtered and evaporated to dryness under reduced pressure and excess dimethylformamide was removed by evaporation in vacuo at 65 °C for 1.5 h to yield crude product. The crude product was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate/hexanes, 2:3) to yield ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 220.17; t_R = 1.36 min.

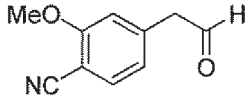
Step C: 4-(2-Hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile

$LiBH_4$ (1.7 mL, 3.4 mmol, 2 M in THF) was added to a stirred solution of ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl)acetate (0.50 g, 2.4 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 12 h. Water (15 ml) was added, and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 × 50 ml). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with EtOAc–Hexanes (7:3 → 1:1) to give 4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.88 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 6.4 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 178.3; t_R = 2.1 min.

Step D: 2-Methoxy-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

To a stirred solution of 4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile (1.5 g, 8.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added Dess–Martin periodinane (3.6 g, 8.5 mmol) in one portion. The mixture was stirred for 12 h at rt and quenched with a 1:1 mixture of saturated $Na_2S_2O_3$ (40 mL) and saturated $NaHCO_3$ (40 mL). The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (70 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give 2-methoxy-4-(2-oxoethyl)benzonitrile. The residue was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 1.1 Hz), 6.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 176.26; t_R = 1.98 min.

INTERMEDIATE 18 (method 2)



2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

Step A: 2-(methyloxy)-4-prop-2-en-1-ylbenzonitrile

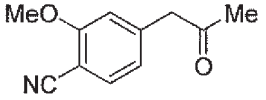
To a 50 mL flask containing a stir bar were added 2-methoxy-4-bromobenzonitrile (0.30 g, 1.4 mmol), palladium tetrakis (82 mg, 0.071 mmol), allyltri-n-butyltin (0.877 mL, 2.83 mmol), and lithium chloride (0.120 g, 2.83 mmol). The resulting mixture was then dissolved in anhydrous toluene (16 mL); the flask was placed in an oil bath and heated at 130 °C; LC as well as TLC (hexanes/EtOAc =1/0.3) indicated that reaction had gone to completion. The flask was taken out of the oil bath and cooled to room temperature. To the flask was poured EtOAc (40 mL) and the mixture was transferred into a separatory funnel and washed with aqueous NaCl. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. It was then dissolved in DCM and absorbed into silica gel. The slica gel was then loaded onto a silica column for separation with the solvent systems of hexanes/EtOAc (1/0.3); this gave 2-(methyloxy)-4-prop-2-en-1-ylbenzonitrile. LC-MS (IE, *m/z*): 174 $[M + 1]^+$; t_R = 2.10 min.

Step B: 2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

To a 25 mL flask containing a stir bar was added compound 2-(methyloxy)-4-prop-2-en-1-ylbenzonitrile (0.150 g, 0.866 mmol) and MeOH (8 mL). The flask was placed in a cold bath of -78 °C. Ozone was bubbled through the flask for about 10 min. followed by addition of dimethyl sulfide (1.5 mL, 0.024 mmol). The flask was taken out of the cold bath and stirred at room temperature for 1 h; LC indicated completion of the reaction. The reaction mixture was concentrated to dryness to give 2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile.

LC-MS (IE, *m/z*): 176 $[M + 1]^+$; t_R = 1.49 min.

INTERMEDIATE 19



2-(methyloxy)-4-(2-oxopropyl)benzonitrile

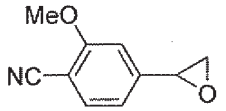
Step A: 4-(2-Hydroxypropyl)-2-methoxybenzonitrile

To a stirred solution of 2-methoxy-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (1.5 g, 8.5 mmol) in dichloromethane (30 mL) at 0 °C was added 2.8 mL (8.5 mmol) of a 3.0 M solution of methylmagnesium bromide in THF. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 12 h. The reaction was then quenched by the addition of 10 mL of 1 N hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (2 × 30 mL). The combined organic extracts were dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified on silica (30% EtOAc/hexanes as eluent) to afford 4-(2-hydroxypropyl)-2-methoxybenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 6.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (d, 2H, J = 6.1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 192.30; t_R = 2.39 min.

Step B: 2-Methoxy-4-(2-oxopropyl)benzonitrile

To a stirred solution of 4-(2-hydroxypropyl)-2-methoxybenzonitrile (1.5 g, 7.6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added Dess–Martin periodinane (4.2 g, 9.9 mmol) in one portion. The mixture was stirred for 12 h at rt and quenched with a 1:1 mixture of saturated $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ (20 mL). The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give 2-methoxy-4-(2-oxopropyl)benzonitrile. The crude residue was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, 1H, J = 1.6 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.83 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 190.32; t_R = 2.31 min.

INTERMEDIATE 20



2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

Step A: 4-Formyl-2-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate

To a solution of vanillin (20.0 g, 131 mmol) in DMF (200 mL) at room temperature was added potassium carbonate (36 g, 263 mmol) and 4-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate (54.0 g, 197 mmol) and the reaction mixture was stirred for 8 h. EtOAc (600 mL) was added to the reaction mixture and the organic layer was washed three times with water, dried, filtered, and concentrated. The crude compound was then purified by flash chromatography (ethylacetate/hexanes 1:9 → 3:7) to provide 4-formyl-2-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); LC/MS (IE, *m/z*) 284.98 $[M + 1]^+$; t_R = 3.31min.

Step B: 4-Formyl-2-methoxybenzonitrile

A mixture of 4-formyl-2-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (37.0 g, 130 mmol), zinc cyanide (61.0 g, 521 mmol) and tetrakis triphenylphosphine palladium (0) (22.6 g, 19.5 mmol) in DMF (300 mL) were stirred at 110 °C for 8 h. EtOAc was added to the reaction mixture and the organic layer was washed two times with water, dried, filtered and concentrated. The crude product was then purified by column chromatography (silica gel, ethylacetate/hexanes 3:7) which afforded 4-formyl-2-methoxybenzonitrile.

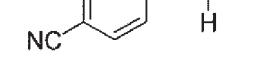
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.08 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz. 1H), 7.51 (s, 1H), 4.06 (s, 3H); LC/MS (IE, *m/z*) 162.07 $[M + 1]^+$.

Step C: 2-Methoxy-4-(oxiran-2-yl)benzonitrile

To a cool solution of NaH (0.16 g, 3.9 mmol) in THF (40 ml) was added dropwise a solution of trimethylsulfonium iodide (0.91 g, 4.5 mmol) in DMSO (20 ml). The resulting mixture was stirred at 0°C under N_2 for 20 min. The solution of 4-formyl-2-methoxybenzonitrile (0.60 g, 3.7

mmol) in THF (20 ml) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 0 °C under N_2 for 1 hr, and then it was warmed gradually to room temperature and stirred at that temperature for 12 hr. The starting material was consumed as indicated by TLC (25% ethyl acetate/hexanes). The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by drop-wise addition of water. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 70 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, then dried ($MgSO_4$) and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified via column chromatography (silica gel, 10-30% EtOAc-hexanes) to afford 2-methoxy-4-(oxiran-2-yl)benzonitrile. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 5.2, Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.77 (J = 2.5 Hz, 1H); LC/MS (IE, *m/z*) 176.33 $[M + 1]^+$; t_R = 2.55min.

INTERMEDIATE 21



4-(1-methyl-2-oxoethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

Step A: Ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl)propanoate

To a suspension solution of NaH (0.18 g, 4.6 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in THF (50 mL) at °C under N_2 atm was added a solution of ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate (1.0 g, 4.6 mmol) in THF (10 mL) drop-wise and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was then allowed to warm to ambient temperature. The mixture was then allowed to cool back to 0°C. Methyl iodide (0.28 mL, 4.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was acidified with 1 M hydrochloric acid and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 15/1) to give ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl) propanoate. ^{1}H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.95 (s, 1H), 4.17 (q, 2H, J = 3.4 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.76 (q, 1H, J = 9.1 Hz), 1.53 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 234.28; t_R = 3.12 min.

Step B: 4-(1-Hydroxypropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile

$LiBH_4$ (0.55 mL, 1.1 mmol, 2 M in THF) was added to a stirred solution of ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl) propanoate (0.17 g, 0.73 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 12 h. Water (15 mL) was added, and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with EtOAc–Hexanes (7:3 → 1:1) to give 4-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 1.4 Hz), 6.83 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 2.97 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz);

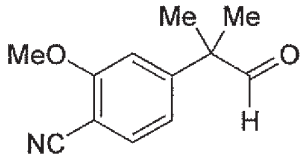
LCMS: $[(M+1)]^+ = 192.32$; $t_R = 2.32$ min.

Step C: 2-Methoxy-4-(1-oxopropan-2-yl)benzonitrile

To a stirred solution of 4-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile (0.12 g, 0.63 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added Dess–Martin periodinane (0.35 g, 0.82 mmol) in one portion. The mixture was stirred for 12 h at rt and quenched with a 1:1 mixture of saturated $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ (20 mL). The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give crude 2-methoxy-4-(1-oxopropan-2-yl)benzonitrile. The crude residue was used in subsequent reactions without further purification.

LCMS: $[(M+1)]^+ = 190.32$; $t_R = 2.47$ min.

INTERMEDIATE 22



4-(1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

Step A: Ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate

Ethyl (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) acetate (12.0 g, 57.1 mmol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (200 mL). 4-Dimethylaminopyridine (0.70 g, 0.10 equiv) was added, followed by triethylamine (9.55 mL, 68.5 mmol). The solution was then cooled to in a dry ice and acetone bath while under nitrogen. Trifluoromethanesulfonic anhydride (9.60 mL, 57.1 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (200 mL) and washed with water (2 x 100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to yield the crude ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate. LC/MS $[(M+1)- CO_2Et]^+ = 269.0$; $t_R = 3.5$ min.

Step B: Ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate

The crude ethyl (3-methoxy-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)acetate (16.61 g) was subsequently dissolved in anhydrous dimethylformamide (100 mL). Zinc cyanide (3.42 g, 29.1 mmol) was added, and the solution was purged thoroughly with nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5.61 g, 4.85 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 80 °C for 4h. After allowing the reaction mixture to cool to ambient temperature and diluting with water (200 mL), ethyl acetate (400 mL) was added. The combined layers were filtered to remove any solids, the filtrate transferred to a separatory funnel, and the layers separated. The aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), the organic portions were combined and dried over magnesium sulfate. The dry organics were then filtered and evaporated to dryness under reduced pressure and excess dimethylformamide was removed

by evaporation in vacuo at 65 °C for 1.5 h to yield the crude title compound (20 g). The crude product was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate/hexanes, 2:3) to yield ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate. NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 220.17; t_R = 1.36 min.

Step C: Ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate

To a suspension solution of NaH (0.365 g, 9.12 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in THF (50 mL) at °C under N_2 atm was added a solution of ethyl (4-cyano-3-methoxyphenyl) acetate (1.0 g, 4.56 mmol) in THF (10 mL) dropwise and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was then allowed to warm to ambient temperature. The mixture was then allowed to cool back to °C. Methyl iodide (0.570 mL, 9.12 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was acidified by 1 M hydrochloric acid and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 15/1) to give ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate. ^{1}H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 1.6 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.96 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.23 (t, 3H, J = 7.1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 248.33; t_R = 3.28 min.

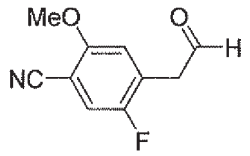
Step D: 4-(1-Hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile

$LiBH_4$ (0.485 mL, 0.971 mmol, 2 M in THF) was added to a stirred solution of ethyl 2-(4-cyano-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate (0.160 g, 0.647 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 12 h. Water (15 mL) was added, and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with EtOAc–Hexanes (7:3 → 1:1) to give an inseparable mixture containing primarily 4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.02 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.38 (s, 6H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 206.35; t_R = 2.65 min.

Step E: 2-methoxy-4-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)benzonitrile

To a stirred solution of 4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methoxybenzonitrile (0.120 g, 0.585 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added Dess–Martin periodinane (0.322 g, 0.760 mmol) in one portion. The mixture was stirred for 12 h at rt and quenched with a 1:1 mixture of saturated $Na_2S_2O_3$ (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ (20 mL). The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give crude aldehyde. The crude residue was used in the next step without further purification. LCMS: $[(M+1)]^+$ = 204; t_R = 2.95 min.

INTERMEDIATE 23



5-fluoro-2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

Step A: di-*tert*-Butyl (4-cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl)propanedioate

A suspension of NaH (60% in mineral oil, 0.33 g, 8.3 mmol) in dry DMF (20 mL) was stirred and cooled to 0 °C, and di-*tert*-butyl malonate (1.5 g, 7.1 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature before addition of 4, 5-difluoro-2-methoxybenzonitrile (1.0 g, 5.9 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 4 h with stirring, then the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into a mixture of ice-water (100 mL) and AcOEt (100 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed successively with water, and brine, then dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/hexanes, 0 -> 10%) to give the di-*tert*-butyl (4-cyano-5-fluoro-2-methoxyphenyl) propanedioate. LCMS: $[(M+1)\text{-}t\text{-Bu,CO2-}t\text{-Bu}]^+ = 210.1$; $t_R = 2.2$ min.

Step B: (4-Cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl) acetic acid

Trifluoroacetic acid (5 mL) was added to a solution of di-*tert*-butyl (4-cyano-5-fluoro-2-methoxyphenyl) propanedioate (1.3 g, 28 mmol) in dichloromethane (5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred over night, then concentrated under reduced pressure, and the residue was treated with Et_2O (10 mL) to induce crystallization. The crystals were collected by filtration to give (4-cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl) acetic acid .
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 210.1$; $t_R = 0.62$ min.

Step C: Methyl (4-Cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl)acetate

To a solution of (4-cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl) acetic acid (5.0 g, 24 mmol) in methanol (50 mL) at 0 °C was added thionyl chloride (2.3 mL, 31 mmol) drop-wise. The mixture warmed slowly to rt and stirred 12 h, then was concentrated in vacuo and dried under high vacuum to provide methyl (4-Cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl)acetate. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).

Step D: 5-Fluoro-4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile

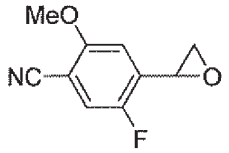
To a solution of methyl (4-Cyano-2-fluoro-5-methoxyphenyl)acetate (5.0 g, 22 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C was added lithium borohydride (14.6 mL, 29.1 mmol). The reaction was stirred for 12 h, then was diluted with saturated ammonium chloride solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na2SO4), filtered, and concentrated. Silica gel column chromatography (50 ->100% EtOAc:hex.) provided 5-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, J =

5.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.92 (m, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 196.2; t_R = 0.58 min.

Step E: 5-Fluoro-2-methoxy-4-(2-oxoethyl)benzonitrile

To a solution of 5-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile (175 mg, 0.900 mmol) in Dichloromethane (4 mL) was added Dess-Martin Periodinane (0.53 g, 1.2 mmol). The solution was stirred for 2 h at ambient temperature, then was diluted with $NaHCO_3$ (sat.) and $Na_2S_2O_3$ (sat.) and stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane twice. The combined organics were washed with brine, dried (MgSO4), filtered, and concentrated to provide the desired aldehyde, which was used directly without further purification.

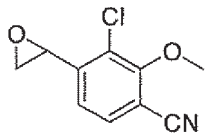
INTERMEDIATE 24



5-Fluoro-2-methoxy-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

To a solution of 5-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxybenzonitrile (0.68 g, 3.5 mmol) and Et_3N (0.82 mL, 5.9 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.33 mL, 4.2 mmol) at 0 °C. After 15 min. the reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (MgSO4) and concentrated in vacuo. The residue was re-dissolved in dichloromethane (5 mL), treated with DBU (0.79 mL, 5.2 mmol) and stirred for 2 h. TLC monitoring showed conversion to the olefin. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (MgSO4) and concentrated in vacuo. The resulting olefin was dissolved in dichloromethane (5 mL) and treated with meta-chloro perbenzoic acid (0.72 g, 4.2 mmol) at 0 °C. After 3 h, the mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane (twice). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo. The crude epoxide was purified by silica gel column chromatography (5->80% EtOAc:hexane) to provide 5-fluoro-2-methoxy-4-oxiran-2-ylbenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.76 (m, 1H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 194.1; t_R = 0.58 min.

INTERMEDIATE 25



(2-Chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethylene oxide

Step A: *t*-Butyl, methyl (R,S)-2-(2-chloro-4-cyano-3-fluorophenyl)malonate

t-Butyl, methyl malonate (7.5 g, 43 mmol) in DMF (50 mL) was cooled in an ice bath before NaH (60% in mineral oil, 1.0 g, 42 mmol) was added portionwise over 5 minutes with hydrogen evolution. The suspension was allowed to warm to RT for 30 minutes at which time everything was in solution. 3-Chloro-2,4-difluorobenzonitrile (5.0 g, 28.8 mmol) was added as a solid and the reaction was heated to 90 °C for 4 hours and then at RT for 12 hours. TLC (15% ethyl acetate/hexanes) indicated still some starting material but mostly product at a slightly lower R_f. The reaction was diluted with ether and quenched into water containing 2N HCl. The mixture was extracted twice with ether and the ether layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was taken up in 1:1 methanol:dichloromethane (50 mL) and 2M trimethylsilyldiazomethane in ether was added until the yellow color persisted to re-esterify any acid. The excess diazomethane was quenched with acetic acid and the mixture was reconcentrated. The product mixture was separated by flash chromatogrphy (5-10% ethyl acetate/hexanes, then 10-20%) to afford first some recovered starting material, then a mixture of product and isomeric *t*-butyl, methyl (R,S)-2-(2-chloro-6-cyano-3-fluorophenyl)malonate by NMR (900 mg), followed by clean title product isomer. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46(s, 9H), 3.79 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 7.448 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.0, 8.2, 1H).

Step B: Methyl (2-chloro-4-cyano-3-fluorophenyl)acetate

A solution of *t*-butyl, methyl (R,S)-2-(2-chloro-4-cyano-3-fluorophenyl)malonate (4.80 g, 14.6 mmol) in 1:1 TFA:dichloromethane (50:50 mL) was stirred at RT for 20 hours and then concentrated in vacuo. The residue was taken up in methanol and heated to reflux until the decarboxylation was complete by HPLC/MS and TLC. The mixture was reconcentrated and the residue was purified by flash chromatography (10-40% ethyl acetate/hexanes) to afford clean title product isomer. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.73 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.234 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 1H).

Step C: Methyl (2-chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)acetate

A solution of methyl (2-chloro-4-cyano-3-fluorophenyl)acetate (1.40 g, 6.15 mmol) in methanol (30 mL) was divided into two 20 mL microwave (MW) vials. Potassium carbonate (2x 850 mg) was added to each MW vial. Each was heated in a microwave at 130 °C for 60 minutes at which time HPLC/MS indicated no starting material was left and the product was all hydrolyzed to the acid. Most of the methanol was removed in vacuo and the residue was diluted with water, acidified with 2M HCl and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic

layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was taken up in 1:1 methanol:dichloromethane (50 mL) and 2M trimethylsilyldiazomethane in ether was added until the yellow color persisted to re-esterify the acid. The excess diazomethane was quenched with acetic acid and the mixture was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (40% DCM/hexanes to 100% DCM) to give the title product. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.139 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.468 (d, J = 8.0, 1H).

Step D: 2-(2-Chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethanol

To a solution of methyl (2-chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)acetate (700 mg, 2.92 mmol) in THF (30 mL) was added 2M lithium borohydride (1.46 mL, 2.92 mmol) and the reaction was stirred at RT for 16 hours. The reaction was diluted with ether and quenched into water containing 2N HCl. The mixture was extracted twice with ethyl acetate and the organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The product mixture was separated by flash chromatography (10-40% ethyl acetate/hexanes) to afford the title product. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.175 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

Step E: 2-(2-Chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate

A solution of 2-(2-chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethanol (205 mg, 0.969 mmol) DIPEA (0.846 mL, 4.84 mmol) and pyridine (0.078 mL, 0.969 mmol) in DCM (3 mL) was treated dropwise with mesyl chloride (0.110 mL, 1.417 mmol). The reaction was stirred for 2 hours and was then diluted with DCM and washed twice with aq. citric acid, then washed with brine, and dried over sodium sulfate. The residue was purified by flash chromatography (20-50% ethyl acetate/hexanes) to afford the title intermediate.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.00 (s, 3H), 3.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.189 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.508 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Step F: (2-Chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethylene

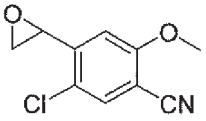
A solution of 2-(2-chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate (207 mg, 0.714 mmol) in DCM (4 mL) was treated with DBU (0.538 mL, 3.57 mmol) and stirred overnight at 40 °C. TLC (50% ethyl acetate/hexanes) showed complete conversion to a faster intense UV band for product. The reaction was then diluted with DCM and aq. citric acid and the mixture was extracted twice with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (5-20% ethyl acetate/hexanes) afforded the title intermediate.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.09 (s, 3H), 5.59 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11, 17.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

Step G: (2-Chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethylene oxide

A solution of (2-chloro-4-cyano-3-methoxyphenyl)ethylene (120 mg, 0.620 mmol) in DCM (6 mL) was treated with 85% m-CPBA (208 mg, 0.930 mmol) and stirred for 5 hours at RT. The reaction was then diluted with DCM and stirred with sat'd sodium bicarbonate containing some sodium bisulfite. The mixture was then extracted twice with DCM and the organic layers were washed with another portion of sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the crude title epoxide. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.68 (dd, J = 2.6, 5.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 4.1, 5.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 2.5, 3.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

INTERMEDIATE 26



(2-Chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethylene oxide

Step A: Di-*t*-Butyl 2-(2-chloro-4-cyano-5-fluorophenyl)malonate

To sodium hydride (60% in mineral oil, 3.75 g, 94 mmol) under nitrogen was added dry DMF (150 mL) and the suspension was cooled in an ice bath. Di-*t*-butyl malonate (8.1 g, 37.5 mmol) was added dropwise over 15 minutes via syringe with hydrogen evolution. The suspension was stirred for 30 minutes after which time 5-chloro-2,4-difluorobenzonitrile (5.0 g, 28.8 mmol) in DMF (10 mL) was added dropwise over 15 minutes and the reaction was heated to 80 °C for 12 hours when TLC (15% ethyl acetate/hexanes) indicated mostly product. The reaction was diluted with ether and quenched into water containing aq. ammonium chloride. The mixture was extracted twice with ethyl acetate and the organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified on silica gel (2-10% ethyl acetate/hexanes) to give the title product. NMR indicated about a 6:1 mixture of product and the isomeric di-*t*-butyl, 2-(4-chloro-2-cyano-5-fluorophenyl)malonate. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46(s, 18H), 5.05 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0, 1H) (major isomer) and 1.46(s, 18H), 4.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0, 1H) (minor isomer).

Step B: Methyl (2-chloro-4-cyano-5-fluorophenyl)acetate

A solution of di-*t*-butyl 2-(2-chloro-4-cyano-5-fluorophenyl)malonate (9.10 g, 24.6 mmol) in 1:2 TFA:dichloromethane (25:50 mL) was stirred at RT for 3 hours and then concentrated in vacuo to give a solid (5.05 g) after twice evaporating toluene. An aliquot of 4 g of solid was taken up in 1:1 methanol:dichloromethane (50 mL) and 2M trimethylsilyldiazomethane in ether was added until the yellow color persisted. Excess diazomethane was quenched with acetic acid and the mixture was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (5-15% ethyl acetate/hexanes containing 5% DCM for solubility) to give separation from the higher R_f 4-chloro-2-cyano-5-fluorophenyl isomer and still impure title product isomer. Flash chromatography was repeated (50-100% DCM/hexanes) to afford clean title product by NMR.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H).

Step C: Methyl (2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)acetate

A solution of methyl (2-chloro-4-cyano-5-fluorophenyl)acetate (1.40 g, 6.15 mmol) in methanol (30 mL) was divided into two 20 mL microwave vials. Potassium carbonate (2x 850 mg) was added to each vial. Each was heated in a microwave at 130 °C for 60 minutes at which time HPLC/MS indicated no starting material was left and the product was all hydrolyzed to the acid. Most of the methanol was removed in vacuo and the residue was diluted with water, acidified with 2M HCl and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was taken up in 1:1 methanol:dichloromethane (50 mL) and 2M trimethylsilyldiazomethane in ether was added until the yellow color persisted to re-esterify the acid. The excess diazomethane was quenched with acetic acid and the mixture was concentrated. Flash chromatography (40% DCM/hexanes to 100% DCM) gave the methyl (2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)acetate. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.139 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.468 (d, J = 8.0, 1H).

Step D: 2-(2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethanol

To a solution of methyl (2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)acetate (200 mg, 0.835 mmol) in THF (5 mL) was added 2M lithium borohydride (0.835 mL, 1.67 mmol) and the reaction was stirred at RT for 16 hours. The reaction was diluted with ether and quenched into water containing 2N HCl. The mixture was extracted twice with ethyl acetate and the organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The product mixture was separated by MPLC (40+S; 20-60% ethyl acetate/hexanes) to afford the title product. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.927 (s, 1H), 7.536 (s, 1H).

Step E: 2-(2-Chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate

A solution of 2-(2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethanol (205 mg, 0.969 mmol) DIPEA (0.846 mL, 4.84 mmol) and pyridine (0.0780 mL, 0.969 mmol) in DCM (3 mL) was treated dropwise with mesyl chloride (0.110 mL, 1.42 mmol). The reaction was stirred for 2 hours and was then diluted with DCM and washed twice with aq. citric acid, then washed with brine, and dried over sodium sulfate. Purification of the residue by flash chromatography (20 - 50% ethyl acetate / hexanes) afforded the title intermediate. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.99 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.962 (s, 1H), 7.563 (s, 1H).

Step F: (2-Chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethylene

A solution of 2-(2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate (274 mg, 0.945 mmol) in DCM (4 mL) was treated with DBU (0.712 mL, 4.73 mmol) and stirred for 3 hours at 50 °C, then at RT for 12 hours. TLC (50% ethyl acetate/hexanes) showed complete conversion

to a faster intense UV band for the product. The reaction was then diluted with DCM and aq. citric acid and the mixture was extracted twice with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (10-20% ethyl acetate/hexanes) afforded the title intermediate.

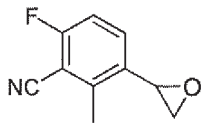
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.98 (s, 3H), 5.59 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11, 17.4 Hz, 1H), 7.115 (s, 1H), 7.557 (s, 1H).

Step G: (2-Chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethylene oxide

A solution of (2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethylene (130 mg, 0.671 mmol) in DCM (6 mL) was treated with 85% m-CPBA (226 mg, 1.10 mmol) and stirred for 5 hours at RT when another portion of m-CPBA (115 mg) was added. The reaction stirred at room temperature for another 16 hours and was then diluted with DCM and stirred with sat'd sodium bicarbonate containing some sodium bisulfite. The mixture was then extracted twice with DCM and the organic layers were washed with another portion of sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the crude title epoxide.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (dd, J = 2.6, 5.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 4.1, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 2.5, 3.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.564 (s, 1H).

INTERMEDIATE 27



6-fluoro-2-methyl-3-oxiran-2-ylbenzonitrile

Step A: 3-bromo-6-fluoro-2-methylbenzonitrile

To a cooled (0 °C) solution of 2-fluoro-6-methylbenzonitrile (5.0 g, 37 mmol) in 100 mL of concentrated H_2SO_4 was added NBS (6.93 g, 38.9 mmol). Then the mixture was stirred at 0 °C for 3 hrs and poured into ice-water (1 L). The solution was extracted three times with EtOAc (200 mL) and the combined orgianc layers were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel fash chromatography to give 3-bromo-6-fluoro-2-methylbenzonitrile.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71~7.74 (m, 1H), 6.95 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

Step B: 3-ethenyl-6-fluoro-2-methylbenzonitrile

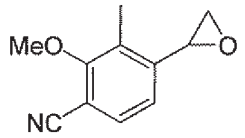
A mixture of 3-bromo-6-fluoro-2-methylbenzonitrile (8.8 g, 41 mmol), tributyl(vinyl)tin (14.3 g, 45.2 mmol), LiCl (5.20 g, 123 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (2.3 g, 2.0 mmol) in toluene (200 mL) was heated at 100-110 °C under N_2 overnight. The mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography to obtain 3-ethenyl-6-fluoro-2-methylbenzonitrile.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54~7.58 (m, 1H), 6.95 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.73~6.81 (m, 1H), 5.54 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

Step C: 6-fluoro-2-methyl-3-oxiran-2-ylbenzonitrile

To a cooled (0 °C) solution of 3-ethenyl-6-fluoro-2-methylbenzonitrile (6.05 g, 37.6 mmol) in 200 mL of DCM was added m-CPBA (15.30 g, 85 % purity, 75.16 mmol). Then the mixture was stirred at r.t. for 12 hrs and diluted with DCM (300 mL), washed with saturated Na_2SO_3 (4 X 300 mL) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography to obtain 6-fluoro-2-methyl-3-oxiran-2-ylbenzonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.41~7.44 (m, 1H), 7.02 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.95 (t, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.16~3.19 (m, 1H), 2.60~2.62 (m, 4H).

INTERMEDIATE 28



3-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

Step A: 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile

To a solution of DIPA (12.1 g, 0.120 mmol) in 20 mL of dry THF was added 2.5M of n-BuLi (44 mL, 0.11 mmol) dropwise under Ar at -78 °C, and then the reaction was allowed to warm to 0 °C. After stirring for 1 hour, the solution was added to a solution of 4-bromo-2-fluorobenzonitrile (20 g, 0.1 mmol) in 200 mL of dry THF dropwise at -78 °C under Ar and the mixture was stirred for 3 hours, then MeI (15.6 g, 0.110 mmol) was added at one portion and the mixture was stirred for another 30 minutes. Then the reaction was quenched with aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc (200 mL X 3). The combined organic layers were washed with water, brine, dried and concentrated to brown oil, which was purified by silica gel column to give 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile.

Step B: 4-bromo-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile

Sodium (3.00 g, 130 mmol) was added in portions into 80 mL of methanol and the mixture was stirred for 20 min untile the sodium was completely dissolved. Then 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (8.00 g, 37.3 mmol) was added and the solution was refluxed for 4 hours before cooling down. The reaction mixture was poured into ice/water (300 mL) and the resulting precipitate was collected by filtration. The solid afforded was dried under reduced pressure at 40 °C to give 4-bromo-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Step C: 4-ethenyl-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile

The mixture of 4-bromo-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile (8.10 g, 35.8 mmol), potassium vinyl trifluoroborate (6.24 g, 46.6 mmol) and PdCl2(dppf)2 (0.55 g, 0.70 mmol) in 160 mL of EtOH and 40 mL of TEA was refluxed under Ar for 4 hours. The mixture was concentrated, and the residue was purified by column chromatography (PE : EtOAc = 20 :1) to afford 4-ethenyl-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile.

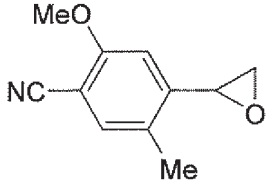
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.85-6.92 (m, 1 H), 5.70 (d, *J*=17.6 Hz, 1 H), 5.45 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Step D: 3-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

A mixture of 4-ethenyl-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile (3.90 g, 22.5 mmol) and m-CPBA (85 %, 11.7 g, 67.6 mmol) in 300 mL of DCM was stirred at room temperature for 120 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was washed subsequently with saturated $NaHCO_3$ (50 mL), saturated Na_2SO_3 (50 mL), 5 % NaOH (50 mL X 2) and brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography (PE : EtOAc = 20 : 1) to afford 3-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.95-3.97 (m, 4 H), 3.17-3.19 (m, 1 H), 2.60-2.62 (m, 1 H).

INTERMEDIATE 29



5-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

Step A: 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methylbenzaldehyde

To a solution of 2-methoxy-5-methylphenol (50.0 g, 362 mmol) in CH_2Cl_2 (1000 mL) at -5 °C were added titanium (IV) chloride (80.0 mL, 724 mmol) slowly via syringe (internal temperature was kept below 0 °C during addition) and dichloromethyl methyl ether (52.9 mL, 593 mmol). After being stirred at room temperature for 3 h, the mixture was poured into ice water. The resulting precipitate was collected by filtration and then washed with EtOAc and Et_2O to afford 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methylbenzaldehyde. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $(M + 1)^+$ = 167.0; t_R = 2.06 min.

Step B: 4-Formyl-2-methoxy-5-methylphenyl trifluoromethanesulfonate

To a solution of 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methylbenzaldehyde (20.0 g, 122 mmol) in DMF (200 mL) at room temperature was added potassium carbonate (33.3 g, 241 mmol) and 4-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate (49.0 g, 181 mmol) and the reaction mixture was stirred for 8 hr. EtOAc (600 mL) was added to the reaction mixture and the organic layer was washed three times with water, dried, filtered, and concentrated. The crude compound was then purified by flash chromatography (ethylacetate/hexanes 1:9 → 3:7) to provide 4-Formyl-2-methoxy-5-methylphenyl trifluoromethanesulfonate. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+$ = 298.97; t_R = 3.44 min.

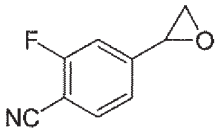
Step C: 4-Formyl-2-methoxy-5-methylbenzonitrile

A mixture of 4-formyl-2-methoxy-5-methylphenyl trifluoromethanesulfonate (35.0 g, 117 mmol), zinc cyanide (55.1 g, 469 mmol) and tetrakis triphenylphosphine palladium (0) (20.34 g, 17.60 mmol) in DMF (300 mL) were stirred at 110 °C under nitrogen atmosphere for 8 hr. EtOAc was added to the reaction mixture and the organic layer was washed two times with water, dried, filtered and concentrated. The crude product was then purified by column chromatography (silica gel, ethylacetate/hexanes 3:7) which afforded 4-formyl-2-methoxy-5-methylbenzonitrile. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+ = 176.06$; $t_R = 2.71$ min.

Step D: 2-Methoxy-5-methyl-4-(oxiran-2-yl)benzonitrile

To a cool solution of NaH (1.20 g, 30.0 mmol) in THF (300 ml) was added dropwise a solution of trimethylsulfonium iodide (8.74 g, 42.8 mmol) in DMSO (80 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C under N_2 for 20 min. The solution of 4-formyl-2-methoxy-5-methylbenzonitrile (5.00 g, 28.5 mmol) in THF (60 mL) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 0 °C under N_2 for 1 hr, and then it was warmed gradually to room temperature and stirred at that temperature for 12 hr. The starting material was consumed as indicated by TLC (25%ethyl acetate/hexanes). The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with dropwise addition of water. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 200 ml). The combined organic layers were washed with water, brine, then dried ($MgSO_4$) and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified via column chromatography (silica gel, 10-30% EtOAc-hexanes) to afford 2-methoxy-5-methyl-4-(oxiran-2-yl)benzonitrile. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+ = 190.0$; $t_R = 2.85$ min.

INTERMEDIATE 30



2-fluoro-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

Step A: (4-cyano-3-fluorophenyl)acetic acid

A solution of dry diisopropylamine (16.5 g, 163 mmol) in dry THF (150 mL) under nitrogen was cooled with a -78 °C dry ice/acetone bath, and *n*-butyl lithium (2.50 M in hexane, 65.2 mL) was added slowly. The resulting solution was warmed to ambient temperature for 10 min and then cooled to -78 °C again. HMPA (30.0 mL, 168 mmol) was added, followed by a solution of 2-fluoro-4-methylbenzonitrile (20.0 g, 148 mmol) in 50 mL of dry THF. After stirring at -78 °C for 2 hours, CO_2 was bubbled through the solution for 20 min, and then the mixture was warmed slowly to 0 °C. Then 1 N HCl was added until pH = 2 and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine and dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to afford (4-cyano-3-fluorophenyl)acetic acid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58~7.61 (m, 1H), 7.19~7.21 (m, 2H), 3.72 (s, 2H).

Step B: 2-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)benzonitrile

To a solution of (4-cyano-3-fluorophenyl)acetic acid (25.6 g, 143 mmol) in 150 mL of dry THF was cooled by ice/water, and then BH_3/Me_2S (10 M, 15.7 mL, 157 mmol) was added slowly. The reaction was warmed to ambient temperature and stirred overnight. The mixture was quenched with MeOH and concentrated to dryness. The residue was partitioned between water and EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford 2-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)benzonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52~7.56 (m, 1H), 7.11~7.15 (m, 2H), 3.89 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

Step C: 2-(4-cyano-3-fluorophenyl)ethyl methanesulfonate

A solution of 2-fluoro-4-(2-hydroxyethyl)benzonitrile (22.5 g, 136 mmol) and MsCl (23.3 g, 205 mmol) in 200 mL of dry DCM was added dropwise TEA (27.5 g, 273 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight before concentrating to dryness. The residue was dissolved in 300 mL of EtOAc and washed with 1 N HCl and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to afford crude 2-(4-cyano-3-fluorophenyl)ethyl methanesulfonate. MS m/z 244 $(M+1)^+$.

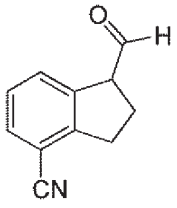
Step D: 4-ethenyl-2-fluorobenzonitrile

A solution of 2-(4-cyano-3-fluorophenyl)ethyl methanesulfonate (35.0 g, 144 mmol) and triethylamine (50 mL) in DCM (200 mL) was added DBU (50 mL) dropwise to at 0 °C. After stirring at room temperature overnight, the solution was diluted with DCM, washed with 1 N HCl and brine, and dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by column chromatography to give 4-ethenyl-2-fluorobenzonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.53~7.57 (m, 1H), 7.20~7.26 (m, 2H), 6.64~6.71 (m, 1H), 5.48~5.90 (m, 2H).

Step E: 2-fluoro-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

To a solution of 4-ethenyl-2-fluorobenzonitrile (18.0 g, 122 mmol) in 200 mL of DCM was slowly added mCPBA (74.8 g, 367.347 mmol) in portions at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI paper didn't change color. The organic layers was washed with brine and then concentrated. The residue was purified via column chromatography to give 2-fluoro-4-oxiran-2-ylbenzonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59~7.62 (m, 1H), 7.12~7.22 (m, 2H), 3.89~3.91 (m, 1H), 3.20~3.22 (m, 1H), 2.72~2.74 (m, 1H).

INTERMEDIATE 31



1-formyl-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile

Step A: 1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile

To a solution of 4-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1.00 g, 4.74 mmol) in 5 mL of DMF was added $Zn(CN)_2$ (556 mg, 4.74 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (77 mg, 0.14 mmol), and the reaction mixture was stirred under microwave irradiation for 1 h at 165 °C. The solvent was removed in vacuum to afford the crude compound, which was purified via column chromatography to afford 1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile.

Step B: (1E)-1-[(methyloxy)methylidene]-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile

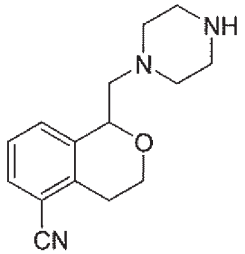
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (2 mL, 4 mmol, 2M in THF) was added to a stirred suspension of (methoxy methyl)triphenylphosphonium chloride (1.47 g, 4.29 mmol) in dry THF (20 mL) at 0 °C for 35 min and a solution of 1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile (450 mg, 2.86 mmol) in THF (10 mL) added over 10 min. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and at room temperature for 1 h. Water was added and the mixture was partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was dried and concentrated. The crude product was purified via prep-TLC (PE:EtOAc=10:1) to afford (1E)-1-[(methyloxy)methylidene]-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 (d, *J*=8.3 Hz, 0.4H), 7.42 (d, *J*=8.3 Hz, 0.6H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.70 (s, 0.6H), 6.22 (s, 0.4H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H).

Step C: 1-formyl-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile

A solution of (1E)-1-[(methyloxy)methylidene]-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile (250 mg, 1.05 mmol) in DCM (5 mL) was added BBr_3 dropwise at -78 °C under N_2. Then the mixture was stirred at this temperature for 3h. It was poured into ice-saturated $NaHCO_3$ solution, and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed in vacuo to give crude 1-formyl-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile (150mg, crude), which is used for next step directly.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.72 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.18-3.24 (m, 2H), 2.42-2.58 (m, 2H).

INTERMEDIATE 32



1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

Step A: 2-(2-bromophenyl)ethanol

A solution of (2-bromophenyl)acetic acid (100 g, 0.46 mmol) in dry THF (2 L) was added $NaBH_4$ (29 g, 0.77 mol) in portions. The contents were cooled to 0 °C, and BF_3. Et_2O (123 mL, 0.77 mol) was added drop wise over 1h. The mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred

for 16 h. The reaction was cooled to 0 °C and cautiously quenched with aqueous sodium hydroxide. The contents were stirred for 3 h, and then extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give 2-(2-bromophenyl)ethanol.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54~7.56 (m, 1H), 7.23~7.28 (m, 2 H), 7.07~7.11 (m, 1H), 3.88 (s, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J*=6.8 Hz, 2H).

Step B: methyl 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate

$TiCl_4$ (76 g, 0.4 mol) was added over a period of 10 min to an ice-cooled mixture of 2-(2-bromophenyl)ethanol (20 g, 0.1 mol) and ethyl bis(ethyloxy)acetate (21.1 g, 0.120 mol) in 120 mL of CH_3NO_2. After stirring for 10 min, the ice bath was removed and the mixture was allowed to stire at room temperature overnight. The mixture was poured into ice/aqueous 1N HCl. Extracted with DCM and backwashed with 1N HCl and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with silica gel cloumn chromatography to give the product methyl 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 ~ 7.47 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.02 (t ,*J*=8.0Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.16 ~ 4.26 (m, 3H), 3.95 ~ 4.01 (m, 1H), 3.46 ~ 3.63 (m, 1H), 2.99 ~ 3.03 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=8.0Hz, 3H).

Step C: 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid

To a solution of methyl 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate (12.1 g, 42.4 mmol) in 200 mL of MeOH/THF/H_2O (2/2/1) was added LiOH.H_2O (5.34 g, 0.127 mol), and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. The solvents were removed under vacuum, and the residue was added 100 mL of water and extracted with ether. The aqueous layer was then acidified with 4 N HCl to pH = 4~5 in ice bath, and extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 ~ 7.47 (m, 2H), 7.05 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.19 ~ 4.25 (m, 1H), 3.95 ~ 4.00 (m, 1H), 2.80 (t, *J*=6.0Hz, 2H).

Step D: 5-bromo-N-methyl-N-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide

A mixture of 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid (9.10 g, 35.4 mmol) and CDI (4.14 g, 42.5 mmol) in 200 mL of dry DCM was stirred at r.t. for 30 min and then O,N-dimethyl-hydroxylamine (5.99 g, 42.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight. The solvents were removed under vacuum, and the residue was purified with silica gel cloumn chromatography to give 5-bromo-N-methyl-N-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.23 ~ 4.28 (m, 1H), 3.87 ~ 3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.71 ~ 2.87 (m, 2H).

Step E: 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde

A solution of 5-bromo-N-methyl-N-(methyloxy)-3,4-dihydro-1H-isochromene-1-carboxamide (3.0 g, 10 mmol) in 60 mL of anhydrous THF was cooled to -30 °C and then DIBAL-H (20 mmol) was added. The mixture was stirred at -30 °C for 1 hours. The reaction was quenched with water, extracte with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The crude 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde was used for next step without purification.

Step F: 1,1-dimethylethyl-4-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate

A solution of 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde (1.62 g, 6.72 mmol), amine (1.25 g, 6.72 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (7.12 g, 33.6 mmol) in 50 mL of anhydrous DCM was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was added 50 mL of DCM and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with silica gel cloumn chromatography to give 1,1-dimethylethyl-4-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.90 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 4.15 ~ 4.21 (m, 1H), 3.71 ~ 3.77 (m, 1H), 3.48 ~ 3.49 (m, 4H), 3.36 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 2.76 ~ 2.81 (m, 2H), 2.50 ~ 2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Step G: 1,1-dimethylethyl4-[(5-cyano-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate

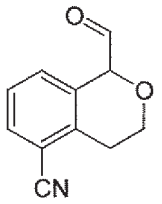
A solution of 1,1-dimethylethyl-4-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (210 mg, 0.51 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (118 mg, 0.100 mmol) and $Zn(CN)_2$ (120 mg, 1.0 mmol) in 10 mL of anhydrous DMF was to 120 °C at N_2 atmosphere for 2 hours. After cooled to r.t., the mixtue was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to afford 1,1-dimethylethyl4-[(5-cyano-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate.

Step H: 1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

A solution of 1,1-dimethylethyl4-[(5-cyano-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (150 mg, 0.42 mmol) in 10 mL of DCM was added 5 mL of 4N HCl / dioxane, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvents was removed off under vacuum to afford 1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile.

^{1}H-NMR (400MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.11 ~ 4.17 (m, 1H), 3.82 ~ 3.88 (m, 9H), 3.55 ~ 3.61 (m, 2H), 2.87 ~ 2.99 (m, 2H).

INTERMEDIATE 33



1-formyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

Step A: 2-(2-bromophenyl)ethanol

A solution of (2-bromophenyl)acetic acid (100 g, 0.46 mmol) in dry THF (2 L) was added $NaBH_4$ (29 g, 0.77 mol) in portions. The contents were cooled to 0 °C, and BF_3. Et_2O (123 mL, 0.770 mol) was added drop-wise over 1h. The mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 16h. The reaction was cooled to 0 °C and cautiously quenched with aqueous sodium hydroxide. The contents were stirred for 3 h, and then extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give 2-(2-bromophenyl)ethanol. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54~7.56 (m, 1H), 7.23~7.28 (m, 2 H), 7.07~7.11 (m, 1H), 3.88 (s, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J*=6.8 Hz, 2H).

Step B: 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid

A solution of 2-(2-bromophenyl)ethanol (40 g, 0.2 mol) and glyoxylic acid (16 g, 0.22 mol) in 100 mL of trifluoacetic acid was refluxed overnight. The solvent was concentrated. Water and ammonium hydroxide was added to the residue to adjust the pH of the solution over 7. The solution was extracted with diethyl ether, and the aqueous layer was adjusted to about 3 with 1M HCl, and then the solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and evaporated. The residue was without purification to give 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 5.33 (s, 1H), 4.27~4.33 (m, 1H), 3.99~4.06 (m, 1H), 2.87~2.89 (m, 2H).

Step C: (5-bromo-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-yl)methanol

A solution of 5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid (0.500 g, 1.94 mmol) in 1 mL of THF was added BH_3.THF (3.88 mL, 3.88 mmol) drop wise at 0 °C . The mixture was stirred at 0 °C for 2h. The reaction was quenched with water and aqueous sodium hydroxide (1 N, 2 mL). The contents were stirred for 3 h, and then extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give (5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methanol ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.97~7.04 (m, 2 H), 4.75~4.77 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 3.73~3.79 (m, 2H), 2.71~2.86 (m, 2H).

Step D: 1-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

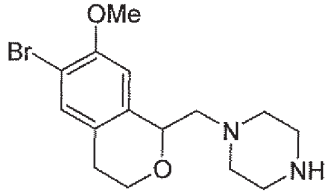
A mixture of (5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methanol (390 mg, 1.6 mmol), $Zn(CN)_2$ (113 mg, 0.960 mmol), TMEDA (0.37 mg), xantphose (4.6 mg) and $Pd(dba)_3$ (2.6 mg) in anhydrous DMF was microwaved 10 min at 100 °C. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated. The residue was purified with prep-HPLC to give 1-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-

carbonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.49~7.50 (m, 1H), 7.24~7.48 (m, 2 H), 4.76~4.78 (m, 1H), 4.17~4.22 (m, 1H), 3.76~3.95 (m, 3H), 3.01~3.09 (m, 1H), 2.89~2.95 (m, 1H).

Step E: 1-formyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

A solution of 1-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile (0.16 g, 0.85 mmol) in 4 mL of DCM was added Dess-Martin reagent (0.72 g, 1.7 mmol) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, and then stirred at rt. overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated to give 1-formyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 7.93~7.95 (m, 1 H), 7.64~7.68 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.03~4.09 (m, 2H), 2.99~3.04 (m, 2H).

INTERMEDIATE 34



1-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine

Step A: 2-[3-bromo-4-(methyloxy)phenyl]ethanol

To a solution of [3-bromo-4-(methyloxy)phenyl]acetic acid (10.0g, 40.8mmol) in anhydrous THF (50mL) was added $BH_3.(CH_3)_2S$ (5.3 mL, 53 mmol) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 3h. The mixture was then treated with MeOH until gas evolution subsided, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then partitioned between water and EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude 2-[3-bromo-4-(methyloxy)phenyl]ethanol, which was used without further purification for the next step.

Step B: methyl 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate

To an ice-cooled mixture of 2-[3-bromo-4-(methyloxy)phenyl]ethanol (9.5 g, 41 mmol) and ethyl bis(ethyloxy)acetate (8.7 g, 48 mmol) in 60 mL of CH_3NO_2 was added $TiCl_4$ (31.2 g, 169 mmol) over a period of 20 min. After stirring for 10 min, the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir at room temperature over night. The mixture was poured onto ice/aqueous 1N HCl. Extracted by DCM and backwashed with 1N HCl and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified via column chromatography to give methyl 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate.

Step C: 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid

To a solution of 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate (12 g, 38 mmol) in 50 mL of MeOH/THF/H_2O (2/2/1) was added $LiOH.H_2O$ (4.79 g, 114 mmol), and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The solvents were removed under vacuum, and to the residue was added 50 mL of water and the mixture was extracted with ether. The aqueous layer was then acidified with 4 N HCl to pH = 3 in ice bath, and extracted with

EtOAc. The combined organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid.

Step D: 6-bromo-N-methyl-N,7-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide

A mixture of 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid (5.9 g, 21 mmol) and CDI (4.0 g, 25 mmol) in 60 mL of dry DCM was stirred at r.t. for 0.5 hours and then O,N-dimethyl-hydroxylamine (2.4 g, 25 mmol) was added. The result mixture was stirred overnight. The solvents were removed under vacuum, and the residue was purified by column to give 6-bromo-N-methyl-N,7-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide.

Step E: 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde

A solution of 6-bromo-N-methyl-N,7-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide (800 mg, 2.4 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was cooled to -78 °C and then DIBAL-H (4.8 mL, 4.8 mmol, 1M) was added. The mixture was stirred at-78 °C for 1 h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM. The orgainc layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The resulting 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde was used without further purification.

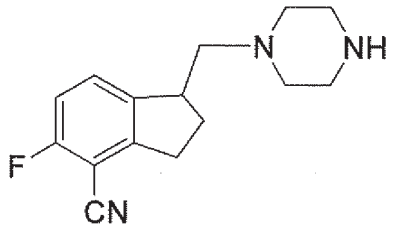
Step F: 1,1-dimethylethyl4-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate

To a solution of 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde (700 mg, 2.6 mmol) in 20 mL of DCM was added 1,1-dimethylethyl piperazine-1-carboxylate (481 mg, 2.60 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (2.7 g, 12 mmol), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with DCM, and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by prep-TLC to give 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate.

Step G: 1-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine

To a solution of 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate (150 mg, 0.34 mmol) in 5 mL of DCM was added 5 mL of TFA and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated and the 1-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine was directly used in next step.

INTERMEDIATE 35



5-fluoro-1-(piperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile

Step A: 3-(2-bromo-3-fluorophenyl)propanoic acid

To a flask charged with 2-bromo-1-(bromomethyl)-3-fluorobenzene (2.0 g, 7.5 mmol) and a stir bar was added dimethyl malonate (20.0 mL, 174 mmol). The solution was cooled to 0 °C in an ice bath. To this solution was carefully added sodium hydride (0.597 g, 14.9 mmol) in small portions. When the addition was done, the reaction was kept stirring for another 30 minutes. The reaction was quenched with NH4Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na2SO4, and concentrated. The residue was dissolved in acetic acid (50 mL). To this solution was added HCl (50 ml, 330 mmol), and the reaction was heated to reflux for 16 hours. Analysis by LC showed formation of the desired acid. Most of the solvent was removed on a rotary evaporator. The remaining solution was diluted with 50 mL of water, and extracted with ether (50 mL x 3). The extracts were combined, and washed with 1N NaOH (50 mL x 2). At that point, all the acid was in the aqueous as the salt. The aqueous washes were combined, acidified, and back extracted with DCM (100 mL x2). The extracts were combined, dried over Na_2SO_4, and concentrated to afford 3-(2-bromo-3-fluorophenyl)propanoic acid.

Step B: 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one

A flask charged with PPA (20 mL) and a stir bar was heated to 90°C. 3-(2-Bromo-3-fluorophenyl)propanoic acid (2.0 g) was charged to the mixture. The reaction mixture was heated to 100°C, and all the solids slowly dissolved. The reaction mixture was poured into ice water, and some fluffy solids precipitated. The solids were collected by filtration to afford 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one. LC-MS M+1 (calc. 229, found 229).

Step C: 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile

To a microwave tube charged with 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (500 mg, 2.2 mmol) and a stir bar was added $Pd_2(dba)_3$ (40.0 mg, 0.044 mmol), S-phos (45 mg, 0.11 mmol), zinc cyanide (333 mg, 2.84 mmol), DMF (15 mL), and Water (0.15 mL). The tube was sealed, and purged three times with nitrogen. The reaction was then heated to 175 °C for 3 minutes in a microwave reactor. TLC showed formation of the desired product, along with a small amount of the dimethylaniline adduct. The crude product mixture was diluted with EtOAc, washed with brine, dried over sodium sulfate, adsorbed onto silica, and purified by MPLC. After removal of solvent, 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile was collected.

LC-MS M+1 (calc. 176.05, found 276.17).

Step D: 5-fluoro-1-methylidene-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile

Methyl triphenylphosphine bromide (816 mg, 2.28 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and placed in a cool bath at -20 °C. The mixture was then treated with n-butyl lithium (913 µl, 2.28 mmol), and stirred for 20 min. at -20 °C. To the mixture was then added 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile (200 mg, 1.14 mmol) via cannula and subsequently stirred for 20 min at – 20 °C; LC as well as TLC (hexanes/EtOAc =1/0.3) indicated that reaction was half

complete. To the mixure wa poured NH_4Cl, and the solution was transfered into separatory funnel, diluted with EtOAc, washed with NH_4Cl, NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. The residue was then absorbed into silica gel and separated over a silica column with the solvent systems of hexanes/EtOAc (1/0.3) to give 5-fluoro-1-methylidene-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile. LC-MS (IE, *m/z*): 174 $[M + 1]^+$; t_R = 2.10 min.

Step E: 5-fluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile

5-Fluoro-1-methylidene-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile (100 mg, 0.577 mmol) in THF (6 mL) at 0 °C was treated with borane tetrahydrofuran (1 M, 0.751 ml, 0.751 mmol). The resulting mixture was stirred for overnight at room temperature; LC analysis indicated consumption of starting material. To the mixture was added a combination of hydrogen peroxide (0.083 ml, 0.81 mmol) and 2M NaOH (0.404 ml, 0.808 mmol). The resulting mixture was then stirred for 2 hours. LC analysis indicated completion of the reaction. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated to dryness. The residue was absorbed into silica gel and loaded into silica column for separation with the solvent systems of hexanes/EtOAc (1/1) to give the desired product 5-fluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile.

Step F: 1,1-dimethylethyl-4-[(4-cyano-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate

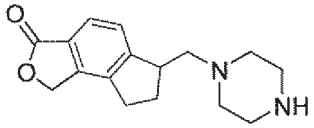
5-Fluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile (0.055 g, 0.29 mmol) in DCM (4 mL) was added to a flask containing a stir bar; the flask was then placed in a cooingl bath at 0 °C. To the mixture was then added Dess-Martin Periodinane (0.183 g, 0.431 mmol) and the resulting solution was subsequently stirred for 2 h; LC analysis indicated completion of the reaction. To the mixture was then added DCM (10 mL) and aq. $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and the mixture was subsequently stirred for 2 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with DCM, washed with NaCl, dried over Na2SO4, filtered and concentrated to dryness; the resulting organic residue (0.060 g, 0.13 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL). To this solution was added *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate (0.118 g, 0.634 mmol), sodium cyanoborohydride (0.199 g, 3.17 mmol) and few drops of AcOH. The reaction mixture was then stirred overnight under N_2. LC analysis indicated completion of the reaction. The reaction mixture was concentrated to dryness, re-dissolved in EtOAc, washed with $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness. The residue was absorbed into silica gel and loaded onto a silica column for separation with the solvent system of 5% DCM in MeOH to give the desired product, 1,1-dimethylethyl-4-[(4-cyano-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate. LC-MS (IE, *m/z*): 360 $[M + 1]^+$; t_R = 2.55 min.

Step G: 5-fluoro-1-(piperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile

To a solution 1,1-dimethylethyl-4-[(4-cyano-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (0.060g) in DCM (2 mL) was added 4N HCl (2 mL) at RT.

The mixture was allowed to stir at RT for 2 hours. The solvents were removed on a rotary evaporator, and the residue was redissoved in aq $NaHCO_3$ solution. The solution was extracted with IPA-CHCl3 (3 :1) twice (50 mL each). The extractions were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 5-fluoro-1-(piperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile. LC-MS (IE, *m/z*): 260 $[M + 1]^+$.

INTERMEDIATE 36



6-(piperazin-1-ylmethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one

Step A: methyl 3-bromo-2-but-3-en-1-ylbenzoate

To a flask charged with freshly prepared LDA (42 mmol) from n-BuLi and i-Pr_2NH was dropped a solution of 3-bromo-2-methylbenzoic acid (3.0 g, 14 mmol) at -78 °C. The reaction turned red right away. After stirring the mixture for 15 minutes, allyl bromide (8.4 g, 70 mmol) was dropped into the reaction. The reaction was allowed to warm up to 0 °C. The reaction was quenched with 1N HCl, and extracted with EtOAc (100 mL X 2). The extracts were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to give a light yellow oil. The oil was dissolved in toluene (30 mL) and methanol (10 mL) and treated with excess TMSdiazo methane (10 mL, 2.0 M in ether). Excess TMSdiazomethane was quenched with acetic acid when TLC indicated the reaction was done. The the mixture was concentrated and crude product was purified by silica gel chromatography to afford methyl 3-bromo-2-but-3-en-1-ylbenzoate. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.12 (d, 17 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.41 (m, 2H).

Step B: methyl 1-methylidene-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carboxylate

To a microwave tube charged with methyl 3-bromo-2-but-3-en-1-ylbenzoate (800 mg, 3.0 mmol) and a stir bar was added palladium(II) acetate (67 mg, 0.30 mmol), triphenylphoshpine (310 mg, 1.19 mmol), potassium carbonate (2.46 g, 18.0 mmol), and acetonitrile (20 mL). The reaction tube was sealed, and the solution was purged three times with nitrogen, and heated in a microwave apparatus to 120°C for 10 minutes. TLC showed a big blue spot right below the SM. The product was isolated by silica gel chromatography. LC-MS M+1 (calc. 189, found 189).

Step C: 2,3-dihydro-1*H*-indene-1,4-diyldimethanol

To a solution of methyl 1-methylidene-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carboxylate (1.4 g, 7.4 mmol) in THF (15 mL) was added borane THF complex (1.0 M, 9.7 mL, 9.7 mmol) at 0°C. The mixture was allowed to stir for 3 hours. To the reaction was added 2N sodium hydroxide (7.5 mL, 15 mmol) and 30% hydrogen peroxide (1.7 mL, 15 mmol). The mixture was then allowed to warm to RT. LC analysis showed complete reaction within 30 minutes. The reaction was neutralized

with NH4Cl, diluted with water, extracted with EtOAc, dried over sodium sulfate, and purified by silica gel chromatography. The intermediate hydroxyester (1.1g) was collected after removal of solvents. To a DCM (10 mL) solution of the hydroxyester (750mg, 3.6 mmol) was added DIBAL-H (18 mL, 18 mmol) at -78°C. The reaction was allowed to stir for 16 h, warming to RT slowly. The reaction was diluted with DCM (30 mL), and worked up with Roschelle's salt. The organic layer was separated using a separatory funnel, dried over sodium sulfate, and the crude product was purified by silica gel chromatography to afford 2,3-dihydro-1*H*-indene-1,4-diyldimethanol. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25-7.30 (m, 3H), 4.72 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).

Step D: 6-(hydroxymethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one

To a flask charged with 2,3-dihydro-1*H*-indene-1,4-diyldimethanol (210 mg, 1.2 mmol) and a stir bar was added thallium trifluoroacetate (770 mg, 1.4 mmol) and TFA (2 mL) at 0°C. The mixture was allowed to stir for 16 hours. LC showed no SM left at that point. The volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in DCM and concentrated twice to affect azeotropic removal of all TFA. After pumping the residue under high vacuum for 20 minutes, palladium chloride (21 mg, 0.18 mmol), lithium chloride (75mg, 1.8 mmol), magnesium oxide (190 mg, 4.7 mmol), and MeOH (10 mL) were added to the flask. The mixture was treated under an atmosphere of CO for 2 hours. To this mixtue was added DCM and EtOAc to precipitate all the inorganic solids. The crude solution was filtered through a celite pad, and the filtrate was collected, adsorbed onto silica gel, and purified by MPLC to afford 6-(hydroxymethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).

Step E: 3-oxo-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehyde

To a solution of 6-(hydroxymethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one (55 mg, 0.27 mmol) in DCM (5 mL) was added Dess-Martin Periodate (171 mg, 0.400 mmol). The reaction was allowed to stir at RT for 3 hours. LC analysis showed formation of the desired product, and there was little SM left. The solution was diluted with DCM (30 mL), and to that was added Na2S2O3 (10% aq solution, 15 mL) to consume the excess Dess-Martin reagent. The mixture was stirred until the two layers separated. The bottom DCM layer was collected, washed with aq Na2CO3, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 3-oxo-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehyde. LC-MS (IE, *m/z*): 203 $[M + 1]^+$; t_R = 0.58 min.

Step F: 1,1-dimethylethyl-4-[(3-oxo-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate

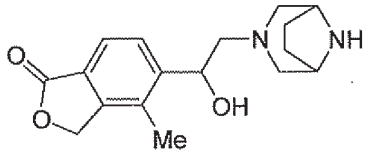
To 3-oxo-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehyde obtained above was added 1-Boc Piperazine (110mg, 0.59 mmol), NaCNCH3 (186 mg, 3.0 mmol), MeOH (6 mL), and three

drops of acetic acid. The mixture was then allowed to stir at RT overnight. LC analysis showed complete reaction. The crude solution was then concentrated to dryness, redissolved in EtOAc (50 mL), washed with NaHCO3 and brine, dried over sodium sulfate, and purified by silica gel flash chromatography to furnish 1,1-dimethylethyl-4-[(3-oxo-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate. LC-MS (IE, *m/z*): 373 $[M + 1]^+$; t_R = 2.51 min.

Step G: 6-(piperazin-1-ylmethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one

To a solution of the SM (0.050g) in DCM (2 mL) was added 4N HCl (2 mL) at RT. The mixture was allowed to stir at RT for 3 hours. The solvents were removed on a rotary evaporator, and the residue was redissoved in aq $NaHCO_3$ solution. The solution was extracted with IPA-CHCl3 (3 :1) twice (50 mL each). The extractions were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 6-(piperazin-1-ylmethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one. LC-MS (IE, *m/z*): 273 $[M + 1]^+$.

INTERMEDIATE 37A and 37B



5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 5-{1-hydroxy-2-[8-(phenylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]ethyl}-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A mixture of 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.0 g, 3.7 mmol) and 8-(phenylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane (748 mg, 3.68 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by TLC (MeOH/DCM=1:15) to obtain 5-{1-hydroxy-2-[8-(phenylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]ethyl}-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. The two isomers were separated by SFC chiral chromatography to obtain two single isomers, isomer A and isomer B with the same MS m/z 393 $(M+1)^+$.

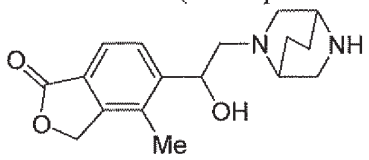
Step B: 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of isomer A from Step A (230 mg, 0.585 mmol) in 50 mL of EtOAc was added 100 mg of Pd/C, and the mixture was stirred at ambient temperature under H_2 atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by pep-TLC (MeOH/DCM=1:15) to give one isomer (37A) of 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. MS m/z 303 $(M+1)^+$.

To a solution of isomer B from Step A (210 mg, 0.536 mmol) in 50 mL of EtOAc was added 100 mg of Pd/C under Ar, and the mixture was stirred at ambient temperature under H_2 atmosphere

overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by prep-TLC (MeOH/DCM=1:15) to give the second isomer (37B) of 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.
MS m/z 303 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 38 (and separated isomers)



5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

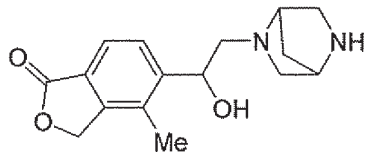
Step A: 1,1-dimethylethyl5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate

A mixture of 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (700 mg, 3.68 mmol) and 1,1-dimethylethyl 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate (748 mg, 3.68 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by TLC (MeOH/DCM=1:15) to obtain 1,1-dimethylethyl5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate as a mixture of 4 isomers, which was separated by SFC chiral chromatography to obtain four chiral isomers or isomer mixtures A, B, C and D with the same MS m/z 403 $(M+1)^+$.

Step B: 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A solution of isomers A, B, C, and D from Step A above (150~190 mg) in 5 mL of DCM were added 5 mL of TFA and the mixture was stirred for 2 h before concentrating. The residues were then dissolved in 20 mL of CH_3CN and added 500 mg of Na_2CO_3. The mixture was stirred at r.t. overnight and then filtered. The filtrate was concentrated to give the corresponding free amines single isomers of 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (38A, 38B, 38C, and 38D) with same MS m/z 303 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 39



5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

StepA: phenylmethyl-5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

A mixture of 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (700 mg, 3.68 mmol) and phenylmethyl 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (748 mg, 3.68 mmol) in 2 mL

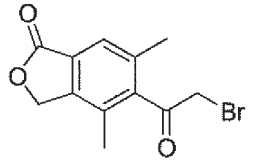
DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by TLC (MeOH/DCM=1:15) to obtain the racemic product (950 mg), which was separated by SFC chiral chromatography to obtain two isomer mixtures of phenylmethyl-5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate Isomers A and Isomers B with the same MS m/z 423 $(M+1)^+$.

Step B: 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A solution of isomers A of phenylmethyl-5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (340 mg, 0.804 mmol) in 50 mL of EtOAc was added 100 mg of Pd/C under Ar, and the mixture was stirred at ambient temperature under H_2 atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by prep-TLC (MeOH/DCM=1:15) to give isomers A of 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. MS m/z 289 $(M+1)^+$.

A solution of isomers B of phenylmethyl-5-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (470 mg, 1.114 mmol) in 50 mL of EtOAc was added 100 mg of Pd/C under Ar, and the mixture was stirred at ambient temperature under H_2 atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by prep-TLC (MeOH/DCM=1:15) to give isomers B of 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. MS m/z 289 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 40



5-(bromoacetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

Step A: 5-acetyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

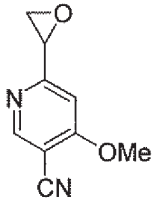
To a 20 mL microwave tube containing a stir bar were added 4,6-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (from the synthesis of INTERMEDIATE 9, 1.0 g, 4.2 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.240 g, 0.207 mmol), and tributyl(1-ethoxy-vinyl)tin (2.20 g, 6.22 mmol); to the mixture was added anahydrous toluene (18 mL) and the tube was capped, degassed and purged with N_2. The tube was then placed in an oil bath and heated at 110 °C for 12 h; LC indicated some product formation. The tube was taken out of the oil bath and cooled to room temperature. The solution was concentrated to dryness under reduced pressure

and the resulting residue was then treated with 4M HCl (10 mL); the resulting solution was stirred at room temperature for 1 h; LC analysis indicated completion of the reaction. The solution was concentrated to dryness and the residue was re-dissolved in DCM, was absorbed in silica gel and was then loaded into silica column for seperation with the solvent systems of Hexanes/EtOAc (1/1); this yielded 5-acetyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7.645 (s, 1H), 5.271 (s, 2H), 2.558 (s, 3H), 2.393 (s, 3H), 2.623 (s, 3H). LC-MS (IE, *m/z*): 205 $[M + 1]^+$; t_R = 3.08 min.

Step B: 5-(bromoacetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-acetyl-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (370 mg, 1.8 mmol) in THF (4 mL) was added Copper(II) dibromide (486 mg, 2.20 mmol) at RT. The mixture was allowed to stir at RT for 16 hours. TLC showed formation of the desired product. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL), washed with brine, dried over sodium sulfate, and purified by silica gel flash chromatography. 5-(Bromoacetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was collected after removal of solvent. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7.671 (s, 1H), 5.286 (s, 2H), 4.314 (s, 2H), 2.414 (s, 3H), 2.288 (s, 3H)

INTERMEDIATE 41



4-Methoxy-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

Step A: 5-Bromo-2-chloro-4-methoxypyridine

To a solution of 2-chloro-4-methoxypyridine (10.0 g, 69.7 mmol) in 50 mL of sulfuric acid at 0 °C was added NBS. The reaction mixture was allowed to stir and warm up to room temperature for 2 hour and then heated at 60 °C for 5 h. Then it was cooled to room temperature and neutralized with 1 N NaOH (pH ~ 7), diluted with water (50 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 × 100 mL). The organic layers were washed with water (2 × 50 mL), sat. $NaHCO_3$, brine, dried over Mg_2SO_4 and concentrated to provide an oil, which was chromatographed. On elution with 0-25% EtOAc / hexanes,of the final product was obtained. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.4 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 223.81; t_R = 2.75 min.

Step B: 6-Chloro-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

A solution of 5-bromo-2-chloro-4-methoxypyridine (5.0 g, 22.48 mmol) in DMF (80 mL) was purged with nitrogen for 15 min. At this point, $Zn(CN)_2$ (3.96 g, 33.7 mmol) and $Pd(Ph_3P)_4$ (2.60 g, 2.25 mmol) were added, successively. The resulting suspension was stirred at 95 °C for 12 h under nitrogen atm. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, filtered to remove inorganic solid. The solvent (DMF) was evaporated to provide the crude residue as an

oil, which was purified on silica gel and eluted with 0-30% ethyl acetate / hexanes to afford the product. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.04 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+ = 168.96$; $t_R = 2.05$ min.

Step C: 6-Ethenyl-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

A 20 mL microwave tube was charged with 6-chloro-4-methoxypyridine-3-carbonitrile (200.0 mg, 1.2 mmol), bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (97.0 mg, 0.12 mmol), potassium vinyl trifluoroborate (318.0 mg, 2.37 mmol), and triethylamine (0.33 mL, 2.37 mmol), and EtOH (6 mL). The microwave tube was evacuated and filled with nitrogen (two times) and heated to 140 °C. After 1 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4. The extracts were concentrated and chromatographed over a column of SiO_2 (0-30% EtOAc / hexanes as eluent). Evaporation of the solvent yielded the title compound. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.65 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 10.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H) 4.05 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+ = 161.03$; $t_R = 1.67$ min.

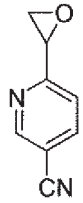
Step D: 6-(2-Bromo-1-hydroxyethyl)-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

A solution of 6-ethenyl-4-methoxypyridine-3-carbonitrile (80.0 mg, 0.499 mmol) in 1, 4-dioxane (8 mL) and H_2O (4 mL) was treated with *N*-bromosuccinimide (89.0 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into H_2O (8 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (1 × 30 mL), dried over Na_2SO_4. Evaporation of the solvent gave an oil that was purified over SiO_2 (0-30% EtOAc / hexanes as eluent) yielding 6-(2-bromo-1-hydroxyethyl)-4-methoxypyridine-3-carbonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.65 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 4.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.1 Hz, 1H); LC/MS $(M+1)^+ = 240.89$; $t_R = 1.31$ min.

Step E: 4-Methoxy-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

A solution of 6-(2-bromo-1-hydroxyethyl)-4-methoxypyridine-3-carbonitrile (74.0 mg, 0.288 mmol) in anhydrous methanol (7 mL) was treated with sodium carbonate (61.0 mg, 0.576 mmol, 2.0 equiv), and allowed to stir at room temperature overnight. The solvent was evaporated. The residue was taken up in EtOAc (30 mL) and washed with water and brine. After drying over Na_2SO_4, the organic layer was removed and the residue was purified over SiO_2 (10-45% EtOAc / hexanes as eluent) to yield 4-methoxy-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.64 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 2.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 4.6 Hz, J = 5.4 Hz,1H), 2.87 (dd, J = 2.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H); LC/MS $(M+1)^+ = 177.11$; $t_R = 1.68$ min.

INTERMEDIATE 42



6-(Oxiran-2-yl) pyridine-3-carbonitrile

Step A: 6-Ethenylpyridine-3-carbonitrile

To a stirring solution of 6-bromopyridine-3-carbonitrile (2.0 g, 10.9 mmol), in EtOH (70 mL) were added bis[(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (0.892 mg, 0.10 mmol), potassium vinyl trifluoroborate (2.93 g, 21.9 mmol), triethylamine (3.0 mL, 21.9 mmol), and water (0.5 mL). The reaction mixture was heated to reflux. Upon completion as determined by reverse phase HPLC-MS (1-2 h) and TLC (eluent: 10% ethyl acetate in hexanes), the reaction was cooled to room temperature, and then was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The extracts were concentrated and chromatographed over a column of SiO_2 (0-20% EtOAc / hexanes as eluent). Evaporation of the solvent yielded 6-ethenylpyridine-3-carbonitrile.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8.85 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.8, Hz, 1H), 6.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H); LC/MS $(M+1)^+$ = 131.06.

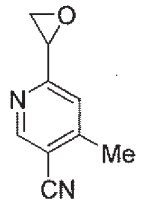
Step B: 6-(Oxiran-2-yl) pyridine-3-carbonitrile

A solution of 6-ethenylpyridine-3-carbonitrile (0.742 g, 5.70 mmol) in a 2:1 ratio of H_2O: t-BuOH (30 mL) was treated with *N*-bromosuccinimide in portions over 5 min (1.07 g, 5.99 mmol) and stirred at 40 °C for 1h. After cooling to 5 °C, the reaction was basified with drop wise addition of solution of sodium hydroxide (0.684 g in 5 mL of H_2O, 17.1 mmol) and stirred for another 1h. The reaction mixture was poured into H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (2 × 50 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (1 × 30 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent and purification over SiO_2 (0-30% EtOAc / hexanes as eluent) provided 6-(oxiran-2-yl) pyridine-3-carbonitrile.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8.87 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 2.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.94 (m, 1H); LC/MS $(M+1)^+$ = 147.09.

Resolution of the epoxides was carried out (prep SFC, 160 mL/min., 10% MeOH in SC CO_2, AD-H) to provide: Isomer A: $(M+1)^+$ = 147.09. Isomer B: $(M+1)^+$ = 147.09.

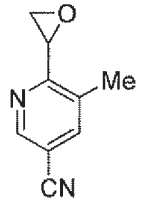
INTERMEDIATE 43



4-Methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

4-Methyl-6-(oxiran-2-yl) pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of INTERMEDIATE 42 starting from 6-chloro-4-methylpyridine-3-carbonitrile. LC/MS $(M+1)^+ = 161.13$.

INTERMEDIATE 44

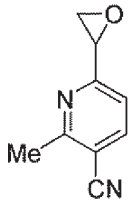


5-Methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

5-Methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of INTERMEDIATE 42 starting from 6-chloro-5-methylpyridine-3-carbonitrile.

LC/MS $(M+1)^+ = 161.10$.

INTERMEDIATE 45

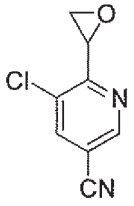


2-Methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

2-Methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of INTERMEDIATE 42 starting from 6-chloro-2-methylpyridine-3-carbonitrile.

LC/MS $(M+1)^+ = 161.16$.

INTERMEDIATE 46

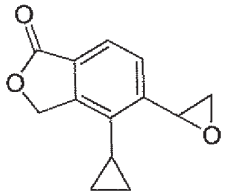


5-chloro-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile

5-Chloro-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of INTERMEDIATE 42 starting from 5,6-dichloropyridine-3-carbonitrile.

LC/MS $(M+1)^+ = 180.99$.

INTERMEDIATE 47



4-cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3H)-one

To a cooled (0 °C) solution of 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-one (50 g, 0.235 mol) in trifluoromethanesulfonic acid (400 mL) was added *N*-iodosuccinimide (55.5 g, 0.247 mol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then poured slowly into ice water (2 L), filtered and the filtrate extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried and concentrated to give 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3H)-one.

Step B: 5-bromo-4-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A mixture of 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3H)-one (1 g, 2.95 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (474 mg, 3.54 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg) in 20 mL of TEA and 20 mL of EtOH was heated to reflux under N_2 for 2 hours. TLC showed complete reaction. Most of the solvent was removed, and the residue was dissolved in EtOAc (100 mL). The solution was washed with 0.1 N HCl, sodium bicarbonate, and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to provide 5-bromo-4-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

Step C: 5-bromo-4-cyclopropyl-2-benzofuran-1(3H)-one

To a cooled (0 °C) mixture of 5-bromo-4-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (2.2 g, 9.21 mol) and $Pd(OAc)_2$ (100 mg) in EtOAc (50 mL) was added a solution of CH_2N_2 in ether (100 mL) slowly. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with acetic acid, filtered and the filtrate washed with water and brine, dried and concentrated to provide 5-bromo-4-cyclopropyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

Step D: 4-cyclopropyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A mixture of 5-bromo-4-cyclopropyl-2-benzofuran-1(3H)-one (760 mg, 3.004 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (805 mg, 6.008 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) in 20 mL of TEA and 20 mL of EtOH was heated to reflux under N_2 for 8 hours. When TLC showed complete reaction most of the solvent was removed, and the residue was dissolved in EtOAc (100 mL). The solution was washed with 0.1 N HCl, sodium bicarbonate, and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography to give 4-cyclopropyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

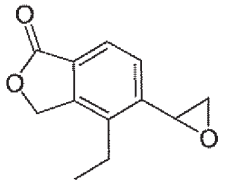
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 5.81 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.50 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.04-1.09 (m, 2H), 0.61-0.65 (m, 2H).

Step E: 4-cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one:

To a solution of 4-cyclopropyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (440 mg, 2.2 mmol) in 50 mL of DCM was slowly added mCPBA (1.14 g, 6.6 mmol) in 50 mL of DCM at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 12 hours. The mixture was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI paper didn't change color. The organic layers were combined, washed with brine and then concentrated. The residue was purified via prep-TLC to give product 4-cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.43-4.45 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.68-2.70 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

INTERMEDIATE 48



4-ethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 5-bromo-4-ethyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A mixture of 5-bromo-4-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (2.0 g, 8.37 mmol) and Pd/C (400 mg) in 50 mL of MeOH was stirred at rt. under H_2 (1 atm) overnight, and then filtered. The filtrate was concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography to give 5-bromo-4-ethyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.76 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.21 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Step B: 4-ethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A mixture of 5-bromo-4-ethyl-2-benzofuran-1(3H)-one (1.81 g, 7.51 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (1.21 g, 9.01 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg) in 20 mL of TEA and 20 mL of EtOH was heated to reflux under N_2 overnight and then concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography to give 4-ethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

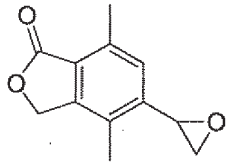
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.51 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.69 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Step C: 4-ethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

A solution of 4-ethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (1.1 g, 5.85 mmol) in 50 mL of DCM was slowly added mCPBA (3.60 g, 85% purity, 17.6 mmol) in 50 mL of DCM at 0 °C. Warmed to

room temperature, the mixture was stirred for 3 days. The mixture was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI paper didn't change color. The organic layers were combined, washed with brine and concentrated. The residue was purified by column chromatography to give product 4-ethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 1H), 1.27 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

INTERMEDIATE 49



4,7-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 3-Bromo-2,5-dimethylbenzoic acid

A solution of 2,5-dimethylbenzoic acid (20 g, 133 mmol) in 100 mL of conc. sulfuric acid was cooled to 0 °C, and then *N*-bromosuccinimide (24 g, 139 mmol) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 1.5 hours. The mixture was poured onto ice/water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by column chromatography to afford 3-bromo-2,5-dimethylbenzoic acid. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.343 (s, 3 H).

Step B: (3-bromo-2,5-dimethylphenyl)methanol

To a solution of 3-bromo-2,5-dimethylbenzoic acid (3.5 g, 15 mmol) in anhydrous THF was added borane THF complex (1.0 M, 25 mL, 25 mmol) at 0 °C , then the reaction was warmed to ambient temperature overnight. The reaction was quenched with MeOH and concentrated to afford (3-bromo-2,5-dimethylphenyl)methanol.

Step C: 5-bromo-4,7-dimethyl-2-benzofuran-1(3H)-one

To a solution of (3-bromo-2,5-dimethylphenyl)methanol (1.6 g, 7.4 mmol) in trifluoroacetic acid (20 mL) was added $Tl(OOCF_3)_3$ (4 g, 7.4 mmol) at r.t, then the reaction was stirred at r.t overnight under N_2. The mixture was concentrated under pressure. The residue solids, LiCl (0.6 g, 14.9 mmol), MgO (0.6 g, 14.9 mmol) and $PdCl_2$ (0.13 g, 0.74 mmol) in MeOH were stirred under CO at 1 Mpa over night. EtOAc was added to the mixture and filtered. The organic phase was concentrated to afford 5-bromo-4,7-dimethyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

Step D: 4,7-dimethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A mixture of 5-bromo-4,7-dimethyl-2-benzofuran-1(3H)-one (0.7 g, 2.9 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (0.544 g, 4 mmol) and $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.07 g) in 20 mL of EtOH and 20 mL of TEA was refluxed under N_2 for 4 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography to afford 4,7-Dimethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

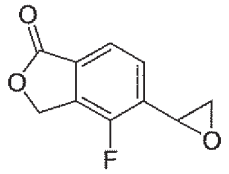
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (s, 1 H), 6.85-6.92 (m, 1 H), 5.70 (d, *J*= 17.3 Hz,1 H), 5.40 (d, *J*= 11.0 Hz,1 H), 5.18 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H).

Step E: 4,7-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

To a solution of 4,7-dimethyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (0.4 g, 2.1 mmol) in 60 mL of DCM was slowly added mCPBA (85 %, 0.7 g, 4.2 mmol) at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 48 hours. The mixture was washed subsequently with saturated $NaHCO_3$, aqueous Na_2SO_3, 5% NaOH and brine. The mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography to afford 4,7-dimethyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.07 (s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.96-3.98 (m, 1 H), 3.14-3.16 (m, 1 H), 2.61-2.63 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H).

INTERMEDIATE 50



4-fluoro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 5-Bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one

A solution of n-BuLi (40 mL, 100 mmol) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (10.6 g, 105 mmol) in 150 mL of THF at -70 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes and then cooled to -70 °C again. A solution of 4-bromo-3-fluorobenzoic acid (10 g, 45.7 mmol, in 50 mL of THF) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -70 °C for 1 hour then CH_2O gas (generated by heating 5.1 g of Para formaldehyde to 200 °C) was bubbled into the mixture. The resulting mixture was stirred at -70 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature and stirred for another 2 hours. HCl gas was bubbled into the suspension for 15 minutes to give a clear solution. The mixture was diluted with 1 L of EtOAc and washed subsequently with water, saturated Na_2CO_3 and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.72-7.75 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*= 8.0 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H).

Step B: 4-fluoro-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one

A mixture of 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one (5.0 g, 21.6 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (4.4 g, 32.5 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg) in 100 mL of TEA and 100 mL of EtOH was heated to reflux under N_2 for 4 hrs and then concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography to give 4-fluoro-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one.

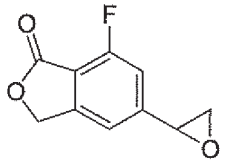
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67-7.68 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.00 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.60 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

Step C: 4-fluoro-5-oxiranyl-3H-isobenzofuran-1-one

To a solution of 4-fluoro-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one (4.0 g, 17.3 mmol) in 100 mL of DCM was slowly added mCPBA (6.0 g, 85% purity, 34.6 mmol) in 50 mL of DCM at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred overnight. The mixture was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI paper didn't change color. The organic layers were washed with brine and then concentrated. The residue was purified by column chromatography to give product 4-fluoro-5-oxiranyl-3H-isobenzofuran-1-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.21-4.22 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 1H).

INTERMEDIATE 51



7-fluoro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 2,4-dibromo-6-fluorobenzoic acid

A solution of n-BuLi (20 mL, 50.0 mmol) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (5.6 g, 55.0 mmol) in 200 mL of THF at -70 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes and then recooled to -70 °C. A solution of 1,3-dibromo-5-fluorobenzene (12.7 g, 50.0 mmol, in 50 mL of THF) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -70 °C for 2 hours then poured into fresh dry ice and stirred overnight. The mixture was diluted with 1 L of ether and washed with water twice. The combined water layer was washed with ether then acidified to pH = 2 with hydrochloric acid and extracted with EtOAc twice. The combined EtOAc layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give 2,4-dibromo-6-fluorobenzoic acid as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 1 H).

Step B: 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one

A solution of n-BuLi (36.7 mL, 91.6 mmol) was added dropwise to a solution of 2,4-dibromo-6-fluorobenzoic acid (13.0 g, 43.6 mmol, in 200 mL of THF) at -70 °C. The resulting solution was stirred for 15 minutes before CH_2O gas (generated by heating 5.1 g of Para formaldehyde to 200 °C) was bubbled into the mixture at -70 °C. The suspension was stirred for 1 hour then warmed to room temperature and stirred for another 2 hours. HCl gas was bubbled into the suspension for 15 minutes to give a clear solution. The mixture was diluted with 1 L of EtOAc and washed subsequently with water, saturated Na_2CO_3 and brine, then dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography (PE:EtOAc=5:1) to give 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.46 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H).

Step C: 7-fluoro-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

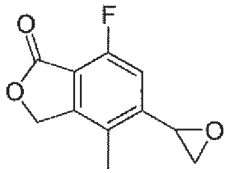
A mixture of 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one (4.6 g, 20.0 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (2.9 g, 22 mmol) and Pd $(dppf)_2Cl_2$ (0.5 g) in 40 mL of EtOH and 40 mL of TEA was refluxed under Ar for 4 hours. After concentration, the residue was purified by column chromatography (PE : EtOAc = 20 :1) to afford 7-fluoro-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.23 (s, 1 H), 7.17 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 6.70-6.77 (m, 1 H), 5.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.51 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H).

Step D: 7-fluoro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

mCPBA (85 %, 9.9 g, 48.9 mmol) was added to a solution of 7-fluoro-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (2.9 g, 16.3 mmol) in 300 mL of DCM at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours before being cooled to 0 °C. The mixture was washed sequentially with saturated $NaHCO_3$ (50 mL), aqueous Na_2SO_3 (50 mL x 2), 5% NaOH (50 mL) and brine, then concentrated. The residue was purified by column chromatography eluted with DCM to afford 7-fluoro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20 (s, 1 H), 7.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.94-3.96 (m, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 2.75-2.77 (m, 1 H); MS m/z 195 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 52



7-fluoro-4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 3-bromo-5-fluoro-2-methyl-benzoic acid

To a cooled (0 °C) solution of 5-fluoro-2-methyl-benzoic acid (20 g, 130 mmol) in conc. sulfuric acid (200 mL) was added *N*-bromosuccinimide (24.3 g, 136 mmol) portionwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 3 hrs, then warmed to room temperature and stirred for 16 hrs. Then the mixture was poured slowly into ice water (2 L), and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried and concentrated to provide 3-bromo-5-fluoro-2-methyl-benzoic acid, which was used directly in the next step.

Step B: (3-bromo-5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanol

To a cooled (0 °C) solution of 3-bromo-5-fluoro-2-methyl-benzoic acid (3 g, 12.9 mmol) in dry THF (20 mL) was added borane·THF complex (25.8 mL, 1 M in THF, 25.8 mmol) slowly. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with MeOH and concentrated. The residue was purified by column chromatography to give (3-bromo-5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanol. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

Step C: 5-Bromo-7-fluoro-4-methyl-3H-isobenzofuran-1-one

To a solution of (3-bromo-5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanol (1.7 g, 7.76 mmol) in trifluoroacetic acid (20 mL) was added $Tl(CF_3COO)_3$ (4.2 g, 7.76 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then concentrated to dryness. The residue was dissolved in MeOH (50 mL). To the mixture was added $PdCl_2$ (137 mg, 0.776 mmol), LiCl (652 mg, 15.5 mmol) and MgO (652 mg, 15.5 mmol). The resulting mixture was reacted under a CO (50 psi) atmosphere at room temperature overnight, and then filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography to give 5-bromo-7-fluoro-4-methyl-3H-isobenzofuran-1-one.

Step D: 7-Fluoro-4-methyl-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one

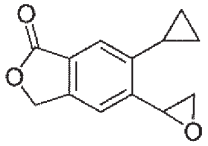
A mixture of 5-bromo-7-fluoro-4-methyl-3H-isobenzofuran-1-one (0.6 g, 2.45 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (492 mg, 3.67 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) in 20 mL of TEA and 20 mL of EtOH was heated to reflux under N_2 for 4 hrs and then concentrated. The resulting oil was purified by prep-TLC to give 7-fluoro-4-methyl-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 5.80 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.60 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Step E: 7-Fluoro-4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

A solution of 7-fluoro-4-methyl-5-vinyl-3H-isobenzofuran-1-one (420 mg, 1.71 mmol) in 10 mL of DCM was slowly added mCPBA (741 mg, 85% purity, 3.43 mmol) in 10 mL of DCM at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred overnight. The mixture was washed with aqueous Na_2SO_3 until KI paper didn't change color. The organic layers was washed with brine and then concentrated. The residue was purified by column chromatography to give product 7-fluoro-4-methyl-5-oxiranyl-3H-isobenzofuran-1-one. The enantiomers of the product were resolved via SFC (Column: Chiralpak AD-H 250*4.6mm I.D., 5um; Mobile phase: methanol (0.05% DEA) in CO_2 from 5% to 40%; Flow rate: 2.35mL/min; Wavelength: 220nm). MS m/z 209 $(M+1)^+$.

INTERMEDIATE 53



6-Cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: 5-(2-Hydroxyethyl)-6-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

To a 500 ml flask containing a stir bar was added 5-(2-hydroxyethyl)-6-iodo-2-benzofuran-1(3H)-one (5 g, 16.4 mmol), Potassium vinyltrifluoroborate (3.3 g, 24.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.6 g, 0.822 mmol) and TEA (2.3 mL). The mixture was then dissolved in EtOH (50 mL) and heated at 100 °C in a silicon oil bath for 2 h; TLC showed complete reaction. The flask was cooled to room temperature, treated with EtOAc (150 mL) and poured into a separatory funnel and washed with brine (2 x 100 mL). The organic layer was then separated, dried (Na_2SO_4), filtered and

concentrated to dryness. The resulting organic residue was dissolved in DCM and absorbed into silica gel and purified by MPLC (hexanes/EtOAc ;1/1 eluent) to provide 5-(2-Hydroxyethyl)-6-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 8.03 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.023-7.08 (m, 1H), 5.79 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 2H).

Step B: 6-Cyclopropyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3H)-one

To a 100 ml flask containing a stir bar was added 5-(2-Hydroxyethyl)-6-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (0.9 g, 4.41 mmol), and Palladium diacetate (0.049 g, 0.220 mmol), followed by addition of a freshly prepared diazomethane (3.7 g, 88 mmol) in diethyl ether (10 mL) over a course of 20 minutes. The resulting mixture was then stirred at room temperature in a shielded environment for 1 h. When the reaction was complete, the solvent was concentrated to dryness, dissolved in EtOAc, and washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to dryness. The resulting residue was used for the next step without further purification.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) 5.28-5.32 (m, 3H), 3.97-4.03 (m, 3H), 3.23-3.26 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 219$.

Step C: 6-Cyclopropyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

To a 100 ml flask containing a stir bar was added compound 6-cyclopropyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3H)-one, (0.5 g, 2.29 mmol), TEA (20 mL) followed by addition of dichloromethane (25 mL). The flask was placed in a cool bath of °C, and slowly treated with methanesulfonyl chloride (6.5 mL, 83 mmol). The resulting mixture was then stirred for 20 min. TLC (hexanes/EtOAc = 1/1) indicated completion of the reaction. The mixture was poured into saturated ammonium chloride and extracted with DCM. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue (LC/MS: $[(M+1)]^+ = 297$; $t_R = 1.01$ min) was dissolved in dichloromethane (25 mL) and treated with DBU (0.7 mL, 4.72 mmol) and stirred for 2 h. TLC monitoring showed conversion to the olefin. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The material was used in the next step without further purification.

Step D: 6-Cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

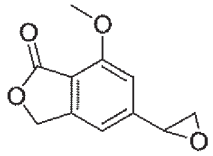
6-Cyclopropyl-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one (0.45 g, 2.25 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with meta-chloro perbenzoic acid (1 g, 6.3 mmol) at 0 °C and stirred for 12h. TLC indicated completion of the reaction; the mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The epoxide was purified by silica gel column chromatography (hexanes/EtOAc = 1/1) to give 6-

Cyclopropyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one. The oxirane was further resolved over a chiral column giving two isomers:

Oxirane A- ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.29-5.33 (m, 2H), 4.21-4.42 (m, 1H), 3.16-3.34 (m, 1H), 2.71-2.72 (m, 1H) 2.09-2.11 (m, 1H), 1.07-1.14 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 2H).

Oxirane B- ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.29-5.30 (m, 2H), 4.412-4.42 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.71-2.72 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.07-1.60 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 2H)

INTERMEDIATE 54



7-Methoxy-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

Step A: Methyl 4-allyl-2-formyl-6-methoxybenzoate

To a flask containing 5-allyl-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (5.0 g, 26.0 mmol) and *N*-phenyl-trifluoromethanesulfonimide was added DCM (75 mL). The flask was placed at 0 °C and treated with Et_3N (4 mL) and stirred for 2 days at room temp. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue in a flask was treated with dppf (0.18 g, 0.45 mmol), $PdOAc_2$ (0.1 g, 0.44 mmol), and Et_3N (8 mL, 56 mmol) followed by addition of DMF (45 mL) and MeOH (30 mL). The reaction mixture was then degassed and purged with CO 3 times and stirred under CO for 6 h at 70 °C. When LC indicated consumption of starting material, the solution was concentrated to dryness. The organic residue was purified by MPLC (hexanes/EtOAc = 1/0.2) to provide methyl 4-allyl-2-formyl-6-methoxybenzoate.

LC/MS: $[(M+1)]^+ = 236$.

Step B: 5-Allyl-7-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one

To a flask charged with methyl 4-allyl-2-formyl-6-methoxybenzoate (0.77 g, 1 mmol) was added sodium borohydride (0.36 g, 9.33 mmol); the mixture was then dissolved in MeOH (10 mL) and stirred for 18 h at room temp. LC indicated completion of the reaction. The mixture was diluted with EtOAc (150 mL) and washed with brine (2X100 mL). The organic layer was then separated, dried(Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by MPLC (hexanes/EtOAc = 1/0.5) to provide 5-allyl-7-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one.

LC/MS: $[(M+1)]^+ = 205$.

Step C: (7-Methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde

To a flask containing 5-allyl-7-methoxy-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one (0.24 g, 1.18 mmol) in MeOH (10 mL) at -78 °C was bubbled ozone for 10 min. followed by addition of dimethyl

sulfide (5 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temp. LC indicated that reaction had gone to completion. The mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with EtOAc (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give (7-methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 207$.

Step D: 5-(2-Hydroxyethyl)-7-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one

A solution of (7-methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde (0.12 g, 0.58 mmol) was treated with sodium borohydride (0.05 g, 1.45 mmol) and methanol (10 mL); the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solution was concentrated to dryness, dissolved in EtOAc and washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in *vacuo* to give 5-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 209$.

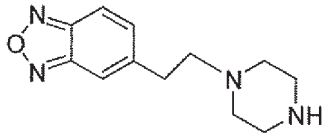
Step E: 7-Methoxy-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one

A dichloromethane solution of 5-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one was placed cooled to 0 °C, and slowly treated with methanesulfonyl chloride (0.11 mL, 1.4 mmol) and TEA (0.2 mL, 1.44 mmol). The resulting mixture was then stirred for 20 min. TLC (hexanes/EtOAc = 1/1) indicated completion of the reaction. The mixture was poured into saturated ammonium chloride and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1 N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated in *vacuo*. To the residue (LC/MS: $[(M+1)]^+ = 287$; $t_R = 0.81$ min) (0.16 g, 0.56 mmol) was added DBU (0.19 mL, 1.26 mmol) and dichloromethane (2 mL) and stirred for 2 h. TLC monitoring showed conversion to the olefin. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The resulting oil was used in the next step without further purification.

Step F: 7-Methoxy-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one

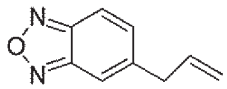
To a solution of 7-methoxy-5-vinyl-2-benzofuran-1(3H)-one in DCM (5 mL) was added meta-chloro perbenzoic acid (0.18 g, 1.05 mmol) at 0 °C and stirred for 12h. TLC indicated completion of the reaction; the mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with DCM (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting epoxide was purified by silica gel column chromatography (hexanes/EtOAc = 1/1) to give 7-methoxy-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 207$.

INTERMEDIATE 55



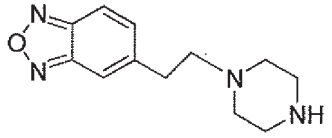
5-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-2,1,3-benzoxadiazole

Step A: 5-(prop-2-en-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole



5-Bromo-2,1,3-benzoxadiazole (10 g, 50.3 mmol) was dissolved in toluene (300 mL) and treated with lithium chloride (6.39 g, 151 mmol) , Pd(Ph3P)4 (2.90 g, 2.51 mmol), and allyltributylstannane (18.66 ml, 60.3 mmol). Degassed and refluxed the mixture under N2 for 3 hrs. The reaction mixture turned black. Poured the reaction mixture into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with brine, dried, and evaporated to dryness. The residue was chromatographed through 120g ISCO Redi-Sep column and eluted with 0-10% ethyl acetate / hexane to yield 5-(prop-2-en-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole.

Step B: 5-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-2,1,3-benzoxadiazole

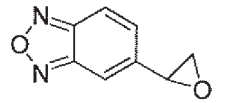


5-(Prop-2-en-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole (480, 3.0mmole) was dissolved in DCM and cooled to -78 ^{0}C. Ozone was bubbled in until the reaction mixture reached a bluish tint, then nitrogen was bubbled through the mixture to get rid of excess ozone. Boc- piperazine (558mg, 3.0 mmol) was then added followed by sodium triacetoxyborohydride (2541 mg, 11.99 mmol) . The reaction mixture was warmed up to RT and stirred overnight. The reaction mixture was poured into 1 N NaOH and extracted with ethyl acetate twice. The ethyl acetate layer was dried over MgSO4, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified through a 40 g Redi-sep column to yield *tert*-butyl 4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazine-1-carboxylate, which was dissolved in dioxane and treated with 7 mL of 4M HCl in dioxane. The reaction mixture was stirred at RT overnight. The solvent was evaporated, then the residue was taken up in ethyl acetate and made alkaline by addition of 1N NaOH. The ethyl acetate was separated, washed with brine, then dried over Na2SO4 and evaporated to dryness. The residue was purified by MPLC chromatography using 5% (1 NH4OH:10 MeOH)in 95%DCM to yield 5-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-2,1,3-benzoxadiazole.

^{1}H-NMR (600 MHz,CDCl3): δ 7.72(d, J= 9.2Hz, 1H), 7.28 (d, J= 9.2Hz, 1H), 2.92(t, J= 4.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J= 7.6Hz, 1H), 2.65 (t, J=7.6Hz, 1H)

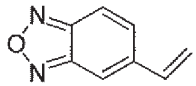
LC-MS: M+1= 233.

INTERMEDIATE 56



5-(oxiran-2-yl)-2,1,3-benzoxadiazole

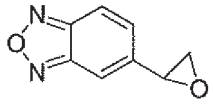
Step A: 5-ethenyl-2,1,3-benzoxadiazole



5-Bromo-2,1,3-benzoxadiazole (5.5 g, 27.6 mmol)), potassium vinylfluoroborate (7.40 g, 55.3 mmol), and PdCl2(dppf)-CH2Cl2Adduct (1.088 g, 1.332 mmol) were suspended in ethanol (75 ml) then added TEA (7.70 ml, 55.3 mmol). The reaction mixture was then degassed and heated to reflux for 3hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer was dried over Na2SO4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified through a 330g ISCO Redi-Sep silica gel plug and eluted with 20%ETOAc/hexane to yield 5-ethenyl-2,1,3-benzoxadiazole.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.81(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J=10.9 Hz, 0.5H), 6.80 (d, J=10.9 Hz, 0.5H), 5.94 (d. J=17.5 Hz, 1H), 5.55 (d, J= 11 Hz, 1H).

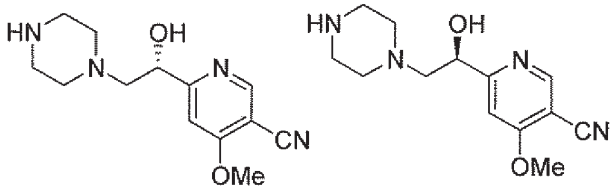
Step B: 5-(oxiran-2-yl)-2,1,3-benzoxadiazole



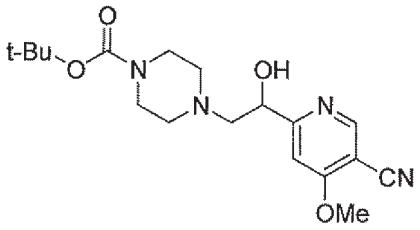
5-Ethenyl-2,1,3-benzoxadiazole (2.82g, 19.30 mmol) was dissolved in DCM (100 ml) then added mCpBA (9.99 g, 57.9 mmol) and stirred for 48 hrs. The reaction mixture was washed with 10% aqueous NaS2O3 (1 x 25ml), then with 1N NaOH (1 x 25 ml), followed by brine (1 x 25 ml) and dried over Na2SO4. The mixture was filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by MPLC using 120g ISCO Redi-sep column and eluted with 0%-100% EtOAc/ hexane solvent system to yield 5-(oxiran-2-yl)-2,1,3-benzoxadiazole.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.83(d, J=9.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.24 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.98(t, J=3.8Hz, 1H), 3.24 (t, J=4.5Hz, 1H), 2.84(dd. J=5.2 Hz, J= 2.5 Hz, 1H).

INTERMEDIATES 57A and 57B



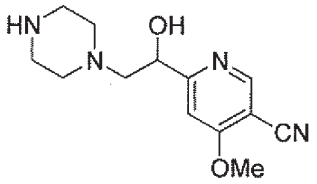
Step A: *tert*-Butyl 4-[2-(5-cyano-4-methoxy-2-pyridyl)-2-hydroxy-ethyl]piperazine-1-carboxylate



A 20 mL Pyrex vessel was charged with magnetic stirring bar, (1.68 g, 9.54 mmol) of 4-methoxy-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile, (2.66 g, 14.3 mmol) of tert-butyl piperazine-1-carboxylate, and 10 mL of EtOH. Then it was introduced in the microwave reactor and irradiated at 150 °C for 1h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated and the resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, 1-10% MeOH / dichloromethane) which afforded the product as an isomeric mixtures. LC/MS: (IE, *m/z*) 307.09 $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$.

This mixture was further separated into its enantiomers using SFC-HPLC a 21 x 250 mm on a Chiralpak AD-H column, eluting with 10% MeOH/CO_2 + 0.2% IBA with a flow rate of 70 mL/min, 100 bar, 50 mg/mL in (1:1 MeOH:MeCN), 40C, 220 nm, Thr = 200. Enantiomer A eluted around 4.56 min, and Enantiomer B eluted around 5.72 min.
Isomer A: Analytical chiral HPLC (4.6 x 250 mm Chiralpak AD-H column, 15% MeOH(0.2%IBA) / CO_2, eluting at 2.4 mL/min): t_R = 4.56 min. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 2.25 min; $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$ = 307.07.
Isomer B: Analytical chiral HPLC (4.6 x 250 mm Chiralpak AD-H column, 15% MeOH(0.2%IBA) / CO_2, eluting at 2.4 mL/min): t_R = 5.72 min. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 2.25 min; $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$ = 307.07.

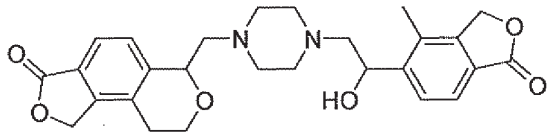
Step B: 6-(1-Hydroxy-2-piperazin-1-yl-ethyl)-4-methoxy-pyridine-3-carbonitrile



Enantiomer A of *tert*-Butyl 4-[2-(5-cyano-4-methoxy-2-pyridyl)-2-hydroxy-ethyl]piperazine-1-carboxylate (1.30 g, 3.59 mmol) was dissolved in 5 mL of TFA and stirred at room temperature for 2h. The mixture was concentrated to ¼ the original volume and diluted with 10 mL of diethyl ether. The precipitate was filtered and dried under high vacuum to offer amine TFA salt. This intermediate was diluted with 5% aqueous sodium bicarbonate with follow up addition of 10 N NaOH to bring the pH of extraction above 10. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to provide the product. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 0.39 min; $[M + 1]^+$ = 263.12
Enantiomer B of *tert*-Butyl 4-[2-(5-cyano-4-methoxy-2-pyridyl)-2-hydroxy-ethyl]piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 2.76 mmol) was dissolved in 5 mL of TFA and stirred at room temperature for 2h. The mixture was concentrated to ¼ the original volume and diluted with 10 mL of diethyl ether. The precipitate was filtered and dried under high vacuum to offer amine TFA salt. This intermediate was diluted with 5% aqueous sodium bicarbonate with follow up addition of 10 N NaOH to bring the pH of extraction above 10. The aqueous layer was extracted with ethyl

acetate. The organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to provide the product. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 0.62 min; $[M+1]^+$ = 263.09

EXAMPLE 1



6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one

Step A: 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3*H*]-one

To a solution of 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one (5.00 g, 23.5 mmol) at 0 °C in TfOH (100 mL) was added NIS (5.55 g, 24.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature over night; LC analysis of the reaction mixture indicated completion of the reaction. The reaction mixture was then poured slowly into ice-water (1 L) with stirring. To the solution was then added EtOAc (500 mL) and subsequently stirred for 10 min. The mixture was filtered and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 200 mL). The combined organic layers were washed with water (500 mL), brine (500 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated to dryness; it was absorbed into silica gel and separated with the solvent systems of (hexanes/EtOAc = 1/1) to yield 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3*H*]-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

Step B: 5-bromo-4-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A mixture of 5-bromo-4-iodo-2-benzofuran-1(3*H*]-one (2.42 g, 7.13 mmol), allyltributyltin (2.36 g, 7.13 mmol), LiCl (1.50 g, 35.7 mmol) and Pd $(PPh_3)_4$ (200 g, 0.173 mmol) in toluene (50 mL) was heated at 90-100 °C under N_2 overnight; LC indicated that reaction had gone to completion, to the solution was poured EtOAc (100 mL) and washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness, absorbed into silica gel and was then separated over silica gel column to give 5-bromo-4-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.795 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.680 (d, *J* = 8 Hz, 8.5 Hz, 1H), 5.938-5.925 (m, 1H), 5.302 (s, 2H), 5.192-5.172 (m, 1H), 5.075-5.041 (m, 1H), 3.611-3.599 (m, 2H)

Step C: 5-bromo-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-bromo-4-prop-2-en-1-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.27 g, 5.02 mmol) in MeOH (50 mL) and DCM (50 mL) was bubbled O_3 at -78 °C until the solution turned blue; excess ozone was removed on high vacuum. After the solution's color changed into colorless, $NaBH_4$ (0.8 g, 20 mmol) was added to the reaction mixture and subsequently stirred at room temperature for 30 min; LC and TLC indicated that reaction had gone to completion; solvent was removed on high vacuum, the residue was then re-dissolved in EtOAc and washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. The organic residue was absorbed into

silica gel and was separated on silica gel column to give 5-bromo-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.7 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

Step D: 5-ethenyl-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

A mixture of 5-bromo-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (0.460 g, 1.78 mmol), tributyl(vinyl)tin (0.676 g, 2.13 mmol), LiCl (0.224 g, 5.33 mmol) and Pd (PPh_3)4 (0.10 g, 0.087 mmol) in toluene (50 mL) was heated at 100-110 °C under N_2 overnight; TLC indicated that reaction had gone to completion and to the solution was poured EtOAc (100 mL) and washed with brine, water, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. The residue was then absorbed into silica gel and separated over silica column to give 5-ethenyl-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 5.50-5.53 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H).

Step E: 4-(2-hydroxyethyl)-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-Ethenyl-4-(2-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.2 g, 5.9 mmol) was added to a flask containing a stir bar. To the flask was then added dichloromethane (20 mL). The flask was placed in a cool bath of 0 °C; to the flask was poured mCPBA (1.5 g, 8.8 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for overnight; LC as well as TLC (hexanes/EtOAc = 1/1) indicated that reaction had gone to completion. The solution was treated with dichloromethane and washed with $NaHCO_3$, $Na_2S_2O_3$, and water, the organic layer was then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness, it was then treated with AcOH (20 mL) and stirred overnight; LC indicated formation of cyclized product. The solvent was removed and the resulting residue was absorbed into silica gel and 6-(hydroxymethyl)-8,9-dihydro-1H-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one was isolated with the solvent systems of hexanes/EtOAc (1/1). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.807 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.337 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.279 (s, 2H), 4.985 (s, 1H), 4.302-4.302 (m, 1H), 4.183-4.084 (m, 2H), 3.954-3.912 (m, 2H), 3.006-2.944 (m, 1H), 2.717-2.686 (m, 1H), 2.179-2.172 (m, 2H)

Step F: (3-oxo-3,6,8,9-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-6-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate

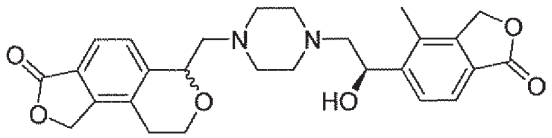
6-(Hydroxymethyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one, in DCM (10 mL) was treated with *p*-Toluenesulfonyl chloride (0.40 g, 2.3 mmol); to the mixture was added pyridine (2 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 12 h. TLC (hexanes/EtOAc = 1/0.5) and LC indicated the consumption of starting material and formation of the desired product. Reaction mixture was treated with dichloromethane and washed with NaCl, water and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness, absorbed into silica gel and was then subjected for purification over silica gel; (3-oxo-3,6,8,9-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-6-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate was isolated with the solvent system of hexanes/EtOAc (1/0.5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.781 (d, J = 8Hz, 1H), 7.727 (d, J = 8Hz, 1H),

7.367 (d, J = 8Hz, 1H), 7.257 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.206 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.253 (s, 2H), 5.110 (s, 1H), 4.481-4.452 (m, 2H), 4.419-4.385 (m, 2H), 4.196-4.153 (m, 2H), 2.495 (s, 3H).

Step G: 6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one

To a 5 mL microwave tube were added (3-oxo-3,6,8,9-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-6-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate (50 mg, 0.13 mmol), the free base generated by aqueous bicarbonate wash of 1-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-ium chloride (55 mg, 0.20 mmol), and a stir bar; the mixture was dissolved in acetonitrile (2.5 mL). The tube was capped, degassed and purged with N_2. The tube was then placed in a microwave reactor and heated at 120 °C for 1 h; LC indicated formation of the desired product. The solution was concentrated to dryness, dissolved in MeOH (3.5 mL), filtered and was then subjected to mass-directed HPLC for purification to give 6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one, as a mixture of isomers which could be partially separated under the purification conditions. . LC-MS (IE, *m/z*): 478 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 1A and 1B

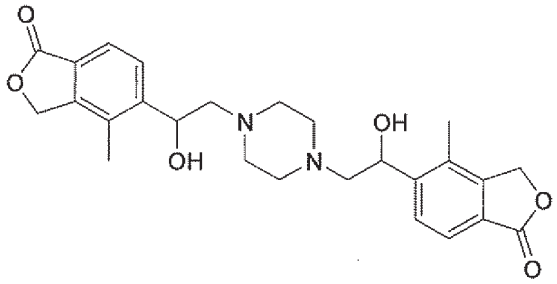


and separated isomers 1A and 1B

(6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isochromen-3(6*H*)-one and (6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isochromen-3(6*H*)-one

(6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isochromen-3(6*H*)-one and (6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isochromen-3(6*H*)-one as two single isomers was prepared in the same way as EXAMPLE 1 (mixture isomers) except that 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one was used as the epoxide reagent and the final mixture of two isomers was separated using SFC chromatography with an OJ-H column.

EXAMPLE 2



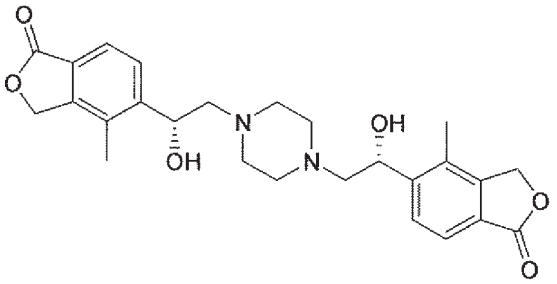
5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

To a microwave tube charged with 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (194 mg, 1.00 mmol) and piperazine (40 mg, 0.46 mmol) was added a stir bar and EtOH (4 mL). The tube was sealed and heated in a microwave apparatus to 150 °C for 90 minutes. The crude product was adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (MeOH-DCM 0 ~ 7% gradient). After removal of solvents, 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was collected.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.10 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 2H), 4.01 (broad, 2H), 2.90 (broad, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (dd, J = 10.5, 13 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). LCMS M+1 (calc. 467, found 467).

The three isomers of 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one), were resolved on a analytical IA column (5u), with the *R*,*R*-isomer (EXAMPLE 2A) eluting first at 17.4 min, *R*,*S*-isomer (EXAMPLE 2C) eluting next at 21.0 min, and *S*,*S*-isomer (EXAMPLE 2B) eluting last at 22.6 min.

EXAMPLE 2A



5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

Method 1: To a 20 mL microwave tube charged with 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one (972 mg, 5.11 mmol) and piperazine (200 mg, 2.3 mmol) was added a stir bar and EtOH (16 mL). The tube was sealed and heated in a microwave apparatus to 150 °C for 90 minutes. The crude product was adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (MeOH-DCM 0 ~ 7% gradient). After removal of solvents, 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was

collected. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.00 (broad, 2H), 2.90 (broad, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H); LCMS M+1 (calc. 467, found 467).

Method 2: Piperazine (4.51 g, 52.4 mmol) and 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one (20.0 g, 105 mmol) were charged to a 3-neck 500-mL roundbottom flask, equipped with a reflux condensor, under nitrogen. Toluene (80.0 mL, 751 mmol) and N,N-dimethylacetamide (80 mL, 854 mmol) were added to provide a suspension. The reaction mixture was warmed to 110 °C, becoming homogeneous at 25 °C. After stirring for 4.5 h at 110 °C, the temperature was increased to 115 °C to drive the reaction forward. After stirring for 48 h, the reaction mixture was cooled to RT. On cooling, crystallization occurred. Water was added via addition funnel (45 mL), generating a thick slurry. The suspension was filtered and the solids were washed with 4:1 water:DMA (60 mL), followed by water (2 x 35 mL). The solid was dried on the funnel under vacuum with a nitrogen sweep to constant mass. 5,5'-{Piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was isolated. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J = 11 Hz, 2H), 4.30-3.51 (broad, 2H), 2.90 (broad, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

Compounds of the present invention are amines and can therefore be converted to a variety of salts by treatment with any of a number of acids. For example, the compound of Example 2A can be converted to several different salt forms as shown in the following representative examples. These are selected examples and are not meant to be an exhaustive list; numerous additional salts can be prepared in a similar fashion using a variety of acids.

EXAMPLE 2A-1 (di-HCl salt): 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) dihydrochloride

To a 250 mL pear shape flask charged with the free base (1.2 g, 2.6 mmol) and a stir bar was added DCM. The solution was stirred until all solids were gone. To this solution was added 4N HCl in dioxane (2.6 mL, 4.0 eq), and the mixture was allowed to stir for another 15 minutes. The solvent was removed on a rotary evaporator, and the product was left dry on a high vacuum pump until there was no weight change. The product was determined to be 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) dihydrochloride.

EXAMPLE 2A-2 (HCl salt): 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) hydrochloride

To a 20 dram vial charged with the free base (160 mg, 0.34 mmol) and a stir bar was added 0.1 M HCl in IPA. The solution was allowed to stir at RT for 30 minutes, and then heated to 40 °C for 1 hour. The solvent was removed under vacuum, and the resulting product was left on a high vacuum pump for 16 hours. The product corresponded to 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) hydrochloride.

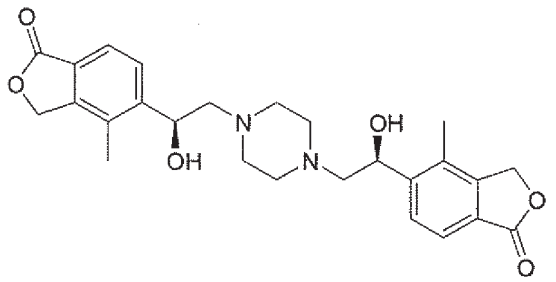
EXAMPLE 2A-3 (mono-hydrate of the di-HCl salt): 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) dihydrochloride hydrate

To a flask charged with the free base (1.0 g, 2.1 mmol) and a stir bar was added 1 N HCl (50 mL). The mixture was allowed to stir until all solids dissolved. The solvent was removed on a rotary evaporator, and the resulting product was left on a high vacuum pump for 16 hours. The product was determined to be 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) dihydrochloride hydrate.

EXAMPLE 2A-4 (H_2SO_4 salt): 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) sulfate (salt)

To a 100 mL flask charged with a solution of the free base (154 mg, 0.330 mmol) in DMF : MeOH (3 : 1) (20 mL) and a stir bar was added 0.1 M H_2SO_4 (3.3 mL). The solution was allowed to stir at RT for 30 minutes, and then heated to 40 °C for 2 hours. A lot of solids formed during that time. The solvent was removed under vacuum, and the white solids were left on high vacuum for 16 hours to afford 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) sulfate (salt).

EXAMPLE 2B

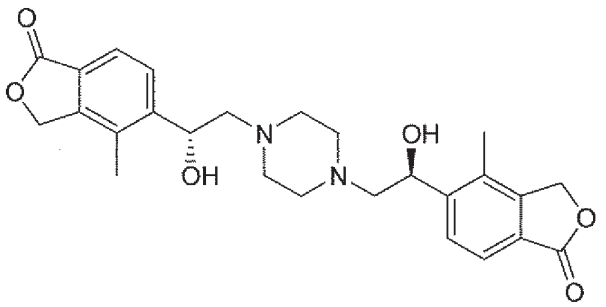


5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*S*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

To a 20mL microwave tube charged with 4-methyl-5-[(2*S*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one (980 mg, 5.15 mmol) and piperazine (200 mg, 2.3 mmol) was added a stir bar and EtOH (16 mL). The tube was sealed and heated in a microwave apparatus to 150 °C for 90 minutes. The crude product was adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (MeOH-DCM 0 ~ 7% gradient). After removal of solvents, 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*S*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was collected (560 mg).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J = 11 Hz, 2H), 4.30-3.51 (broad, 2H), 2.90 (broad, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H); LCMS M+1 (calc. 467, found 467).

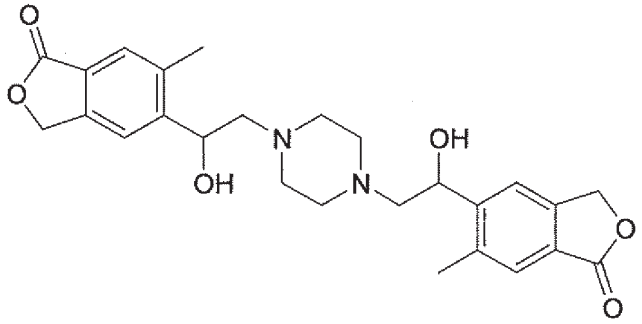
EXAMPLE 2C



5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a 20 mL microwave tube charged with 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (166 mg, 0.600 mmol) and a stir bar was added 4-methyl-5-[(2*S*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one (171 mg, 0.900 mmol) and ethanol (10 mL). The mixture was heated in a microwave apparatus to 150 °C for 90 minutes. After the reaction cooled down, DCM (5 mL) was added to the tube. The mixture was allowed to sit at RT overnight. A lot of solids precipitated during that time; these were collected by filtration. Chiral HPLC analysis showed the material was over 95% ee pure 5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7.74 (s, 4H), 5.43 (m, 4H), 6.60-5.80 (broad, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.40 (broad, 8H), 3.09 (broad, 4H), 2.32 (s, 6H);
LCMS M+1 (calc. 467, found 467).

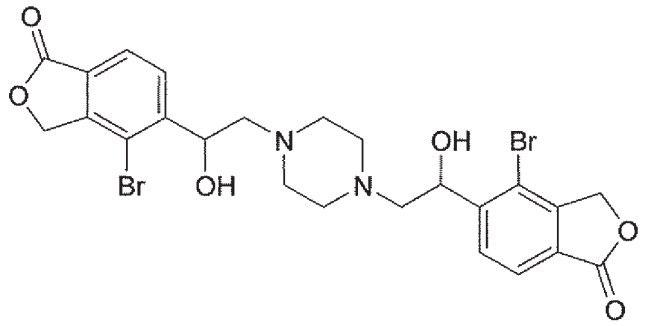
EXAMPLE 3



5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

The reaction was run in a similar fashion to the general epoxide opening conditions as shown for EXAMPLE 2 starting from 6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. 5,5'-[Piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one), was purified by preparative reverse phase HPLC. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 5.27 (s, 4H), 5.07 (m, 2H), 4.30-3.70 (broad, 2H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 6H), 2.37 (m, 2H); LCMS M+1 (calc. 467, found 467).

EXAMPLE 4

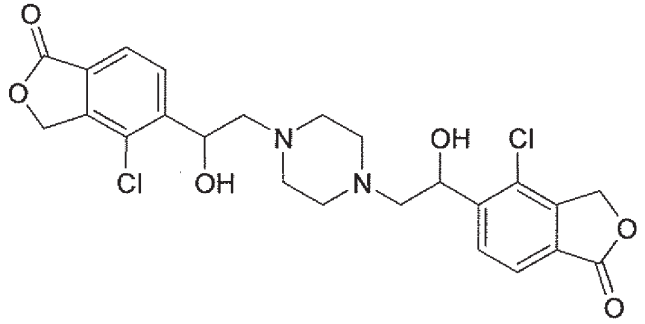


5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

The reaction was run in a similar fashion to the general epoxide opening conditions shown for EXAMPLE 2 starting from 4-bromo-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. 5,5'-[Piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one), a mixture of three diastereomers was purified by preparative reverse phase HPLC.

LCMS M+1 (calc. 597, found 597).

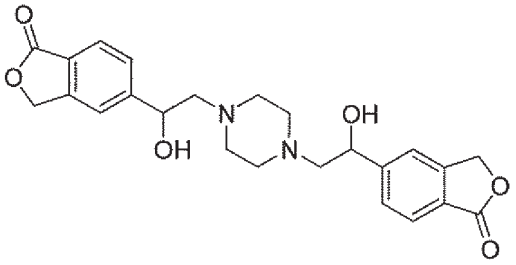
EXAMPLE 5



5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-chloro-2-benzofuran-1(3*H*)-one

The reaction was run in a similar fashion to the general epoxide opening conditions shown in EXAMPLE 2 starting from 4-chloro-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. Purification by preparative reverse phase HPLC afforded 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-chloro-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LCMS M+1 (calc. 507, found 507).

EXAMPLE 6

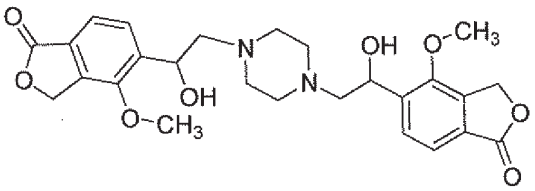


5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-one)

The reaction was run in a similar fashion to the general epoxide opening conditions shown for EXAMPLE 2 starting from 5-oxirane-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. Purification by preparative reverse phase HPLC afforded 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-one).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) diastereomer A: δ 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.40 (s, 4H), 4.84 (m, 2H), 2.41-2.69 (overlapping m's, 12H); diastereomer B: δ 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.30 (s, 4H), 4.03 (m, 2H), 2.41-2.69 (overalpping m's, 12H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 438.5.

EXAMPLE 7



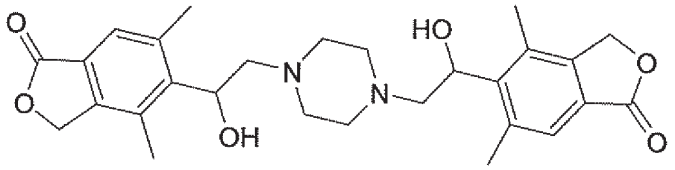
5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis[4-(methyloxy)-2-benzofuran-1(3*H*)-one]

The reaction was run under the general epoxide opening conditions as shown for EXAMPLE 2 (at 130 °C for 60 min) starting from 4-(methyloxy)-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. Purification by preparative TLC afforded 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis[4-(methyloxy)-2-benzofuran-1(3*H*)-one].

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$,) δ in ppm: 7.88 (2H, aromatic, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (2H, aromatic, d, J = 7.6 Hz), 5.48 (4H, s), 5.14 (2H, m), 3.96 (6H, s), 3.0-2.1 (12 H, m).

LC-MS (IE, *m/z*): 499.02 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 8

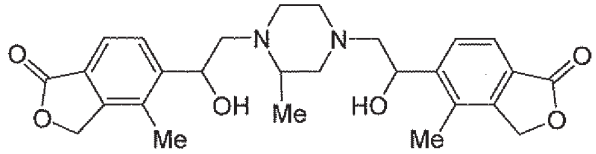


5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

The reaction was run under the general epoxide opening conditions as shown for EXAMPLE 2 (at 160 °C for 60 min). The crude product was purified by mass-directed preparative HPLC to give the desired product, 5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one).

LC-MS (IE, *m/z*): 495 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 9 (and separated isomers)



5,5'-[(2-methylpiperazine-1,4-diyl)bis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

A mixture of 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (700 mg, 3.684 mmol) and 2-methylpiperazine (184 mg, 1.842 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by prep-HPLC to obtain two peaks (peak 1 and peak 2). Each peak was further separated by SFC chiral chromatography to obtain three chiral isomers for each (of 8 isomers six were obtained, though two may be mixtures of 2 isomers).

Isomer A ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.20 (s, 4H), 5.00~5.16 (m, 2H), 2.30~3.30 (m, 11H), 2.26 (s, 6H), 1.16~1.18 (m, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

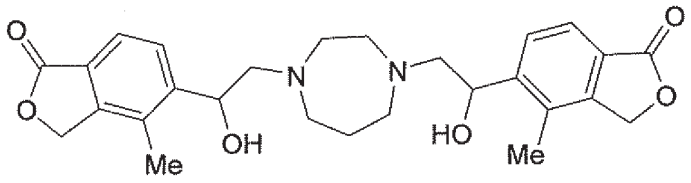
Isomer B ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s,s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.06~5.15 (m, 2H), 3.02~3.26 (m, 2H), 2.28~2.82 (m, 9H), 2.26 (s, 6H), 1.16~1.18 (m, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isomer C ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.09~5.12 (m, 2H), 3.22~3.28 (m, 1H), 3.12~3.18 (m, 1H), 2.72~2.80 (m, 3H), 2.35~2.68 (m, 6H), 2.28 (s, 6H), 1.13 (d, *J*=6.3 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isomer D ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.68~7.74 (m, 4H), 5.32 (s, 4H), 5.18~5.24 (m, 2H), 2.50~3.38 (m, 11H), 2.32 (s,s, 6H), 1.04 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

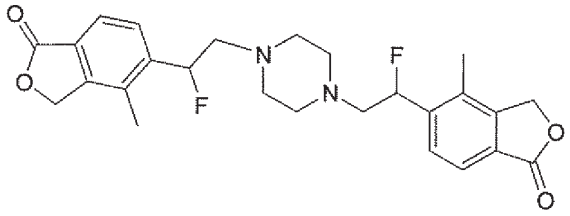
Isomer E ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.68~7.76 (m, 4H), 5.34 (s, 4H), 5.18~5.24 (m, 2H), 2.50~2.96 (m, 11H), 2.32 (s,s, 6H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.
Isomer F ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.70~7.80 (m, 4H), 5.35 (s, 4H), 5.20~5.30 (m, 2H), 2.50~3.35 (m, 11H), 2.33 (s,s, 6H), 1.22 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 10 (three separated isomers)



5,5'-[1,4-diazepane-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)
The reaction was run in a simlar fashion to general epoxide opening conditions as shown for EXAMPLE 2 (at 150 °C for 60 min) starting from 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one and 1,4-diazepane. Purification by preparative TLC (MeOH/DCM=1 : 15) afforded 5,5'-[1,4-diazepane-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) The resulting mixture of isomers was then separated to all three pure diastereomers by SFC chiral chromatography.
Isomer 1 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.22 (s, 4H), 4.98~5.00 (m, 2H), 2.98~3.04 (m, 4H), 2.78~2.84 (m, 6H), 2.38~2.44 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.92~1.98 (m, 2H); MS m/e 481 $(M+1)^+$
Isomer 2 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.98~5.02 (m, 2H), 2.97~3.05 (m, 4H), 2.78~2.85 (m, 6H), 2.36~2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.90~1.97 (m, 2H); MS m/e 481 $(M+1)^+$.
Isomer 3 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 4H), 5.20 (s, 4H), 4.92~4.96 (m, 2H), 2.88~3.00 (m, 4H), 2.70~2.82 (m, 6H), 2.32~2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.82~1.94 (m, 2H); MS m/e 481 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 11



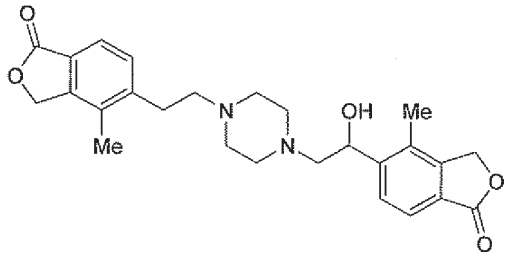
5,5'-[Piperazine-1,4-diylbis(1-fluorethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)
5,5'-[Piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) (28 mg, 0.060 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (5 ml). The solution was cooled to 0 °C. To the above solution was added DAST (17 μL, 0.13 mmol, 2.2 eq). The reaction was warmed to r.t. and stirred at that temperature for 30 min. The reaction was quenched with addition of aqueous NH_4Cl. The mixture was diluted with DCM, washed with aqueous bicarbonate, water and brine.

The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product was obtained after purification by flash column chromatography.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.79 (2H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.93 (2H, m), 5.26 (4H, s), 4.0-2.5 (m), 2.30 (6H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 471.1 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 12

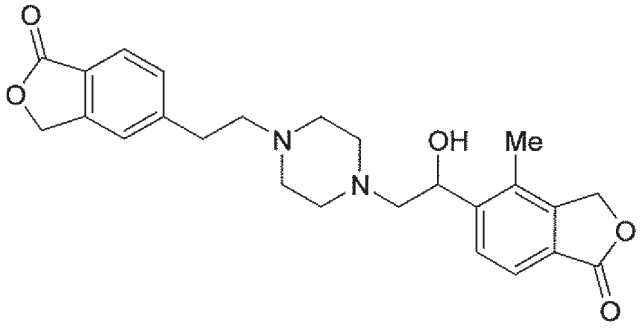


5-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

4-Methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (60 mg, 0.31 mmol, 1.2 mmol) and 4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one (68 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) were suspended in ethanol (5 ml) in a microwave tube. The tube was capped, degassed under vacuum, and purged with nitrogen gas. The mixture was heated to 150 °C for 30 min under microwave irradiation. The mixture was then concentrated and purified by flash column chromatography (0-10% MeOH/DCM).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.80 (2H, br-s), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J = 3.1 Hz, J = 10.6 Hz), 3.0-2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s); LC-MS (IE, *m/z*): 451.4 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 13



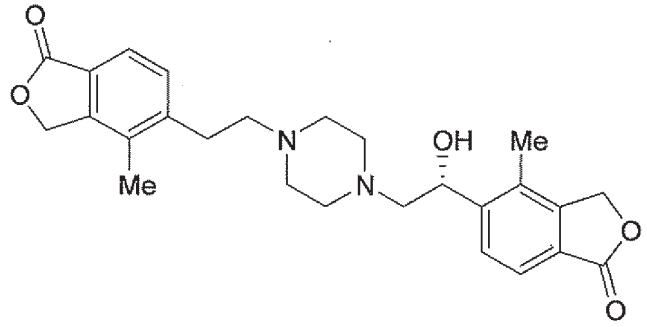
5-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-(1-Hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion to that described for the

synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.80 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J = 3.1 Hz, J = 10.6 Hz), 3.0-2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s); LC-MS (IE, *m/z*): 437.4 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 14

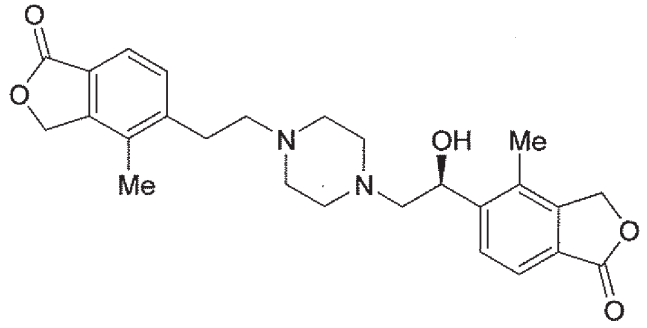


5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.79 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J = 2.8 Hz, J = 10.2 Hz), 3.0-2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s); LC-MS (IE, *m/z*): 451.53 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 15



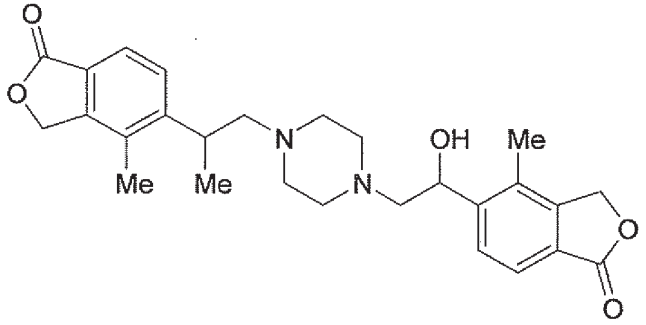
5-((1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-((1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion to that described

for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-[(2*S*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 4-methyl-5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.79 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J = 2.8 Hz, J = 10.2 Hz), 3.0-2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s); LC-MS (IE, *m/z*): 451.52 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 16

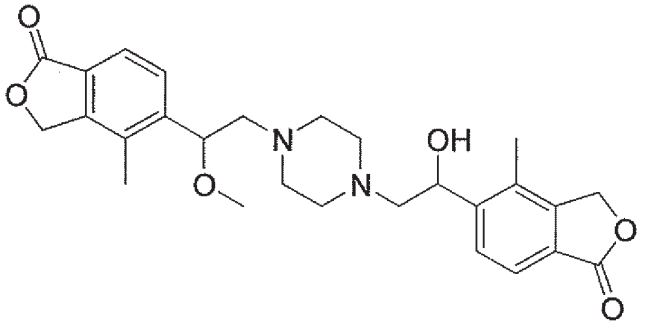


5-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-(2-{4-[2-Hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (58 mg, 0.31 mmol, 1.2 mmol) and 4-methyl-5-(1-methyl-2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.78 (4H, br-s), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.9 Hz), 5.25 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.06 (2H, m), 3.4-2.3 (m), 2.30 (3H, s), 2.26 (3H, s); LC-MS (IE, *m/z*): 465.40 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 17

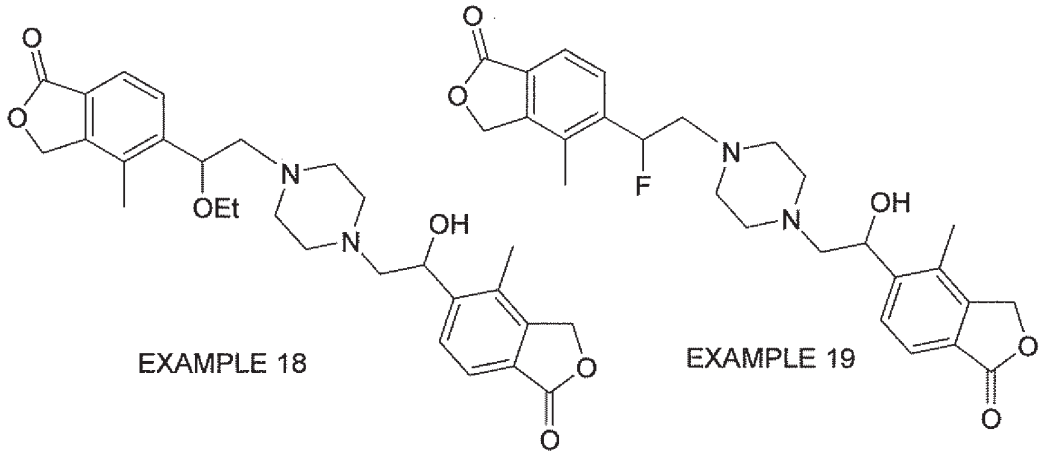


5-[2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-(methyloxy)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

4-Methyl-5-[1-(methyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride (40 mg, 0.14 mmol), 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (79 mg, 0.41 mmol), were

added to a 5 mL microwave tube containing a stir bar; to the mixture was added EtOH (2 mL) and THF (0.5 Ml). The tube was capped, degassed and purged with N_2. It was then placed in a microwave reactor and heated at 120 °C for 1 hour; LC indicated completion of the reaction. The solution was concentrated to dryness, dissolved in MeOH (3.5 Ml), filtered and was then purified by mass-directed HPLC to give 5-[2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-(methyloxy)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.
LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$.

EXAMPLES 18 AND 19



EXAMPLE 18: 5-(1-(ethyloxy)-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

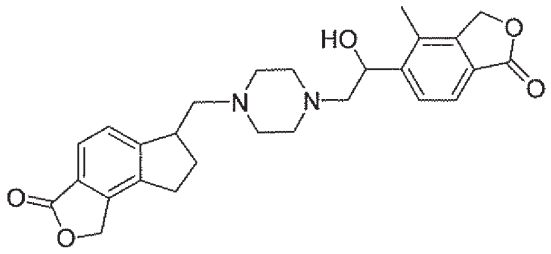
EXAMPLE 19: 5-(1-fluoro-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

4-Methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (75 mg, 0.394 mmol, 1.2 mmol) and 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (90 mg, 0.323 mmol, 1.0 eq) were suspended in ethanol (30 ml). The mixture was heated to 150 °C for 30 min under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purify by flash column chromatograph (0-10% MeOH/DCM) to afford the expected product 5-(1-fluoro-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one as well as byproduct 5-(1-(ethyloxy)-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one.

EXAMPLE 19: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (2H, br-s), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.96 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J = 48.3 Hz), 5.27 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.09 (1H, m), 3.00 – 2.36 (m), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s);
LC-MS (IE, *m/z*): 469.1 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 18: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.76 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.75 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.24 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.06 (1H, m), 4.83 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.8 – 2.2 (18H, m), 1.19 (3H, m). LC-MS (IE, *m/z*): 495.1 $[M + 1]^+$.

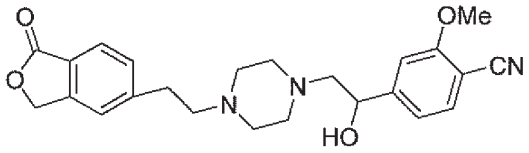
EXAMPLE 20



6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one

6-(Piperazin-1-ylmethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one (40 mg, 0.15 mmol) and 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (55 mg, 0.29 mmol), were added to a 5 mL microwave tube containing a stir bar; to the mixture was added EtOH (2.5 mL). The tube was capped, degassed and purged with N_2. It was then placed in a microwave reactor and heated at 150 °C for 30 min; LC indicated formation of the desired product. The solution was concentrated to dryness, dissolved in MeOH (3.5 mL), filtered and was then subjected to purification by mass-directed HPLC to give 6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one. LC-MS (IE, *m/z*): 463 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 21



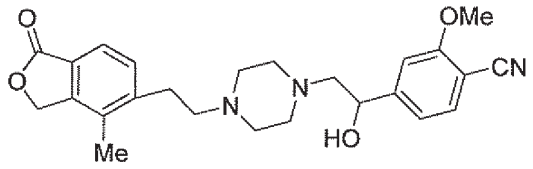
4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(1-Hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3H)-one and 2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.6 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (bs, 4H), 3.42 (bs, 4H), 3.25 (bs, 4H);

LC/MS $(M+1)^+$ = 422.33.

EXAMPLE 22



4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethy2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethy2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-(1-methyl-2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

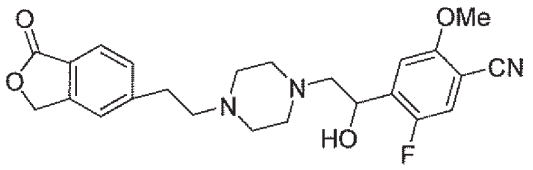
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.43 (m, 8H), 3.38-3.22 (m, 6H), 2.33 (s, 3H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 436.40.

The 2 individual isomers of 4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethy2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile were obtained by SFC chiral chromatography (Method Info: 4.6 × 150mm ChiralCel OJ-H, 2.5 mL/min, 100 bar, 30% MeOH+ IBA/CO_2 at 35 °C). Characterization for Isomer 1 (faster eluting from chrial HPLC) and Isomer 2 (slower eluting from chiral HPLC) are below.

Isomer 1: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 12H), 2.25 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 436.53.

Isomer 2: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55-2.38 (m, 12H), 2.25 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 436.50.

EXAMPLE 23

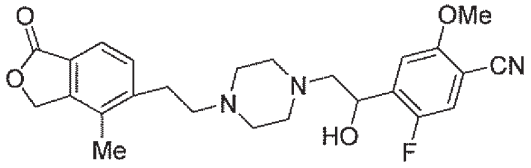


5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3H)-one and 5-fluoro-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

LC/MS $(M+1)^+ = 440.54$.

EXAMPLE 24

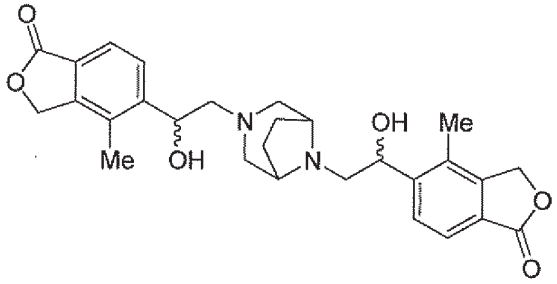


5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 12 starting from 4-methyl-5-(1-methyl-2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 5-fluoro-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

LC/MS $(M+1)^+ = 454.55$.

EXAMPLE 25 (all four separated isomers)



5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-3,8-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

A mixture of isomer (37A) of 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (53 mg, 0.175 mmol) and 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (57 mg, 0.210 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by prep-TLC (MeOH/DCM=1:15) and then separated by SFC chiral chromatography to obtain two separated isomers A and B of 5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-3,8-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one).

Isomer A ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (d, *J*=3.1 Hz, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.05~5.10 (m, 2H), 3.50 (bs, 1H), 3.26 (bs, 1H), 3.00~3.05 (m ,1H), 2.55~2.85 (m, 5H), 2.30~2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85~2.01 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer B ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.22 (s, 4H), 4.95~5.06 (m, 2H), 3.42 (bs, 1H), 3.20 (bs, 1H), 2.96~3.00 (m, 1H), 2.64~2.72 (m, 3H), 2.48~ 2.58 (m, 2H), 2.26~2.38 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.90~2.00 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

A mixture of isomer (37B) of 5-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (45 mg, 0.149 mmol) and 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (57 mg, 0.210 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (50 mL), and extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by prep-TLC (MeOH/DCM=1:15) and then separated by SFC chiral chromatographyto obtain two separated isomers C and D of 5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-3,8-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one).

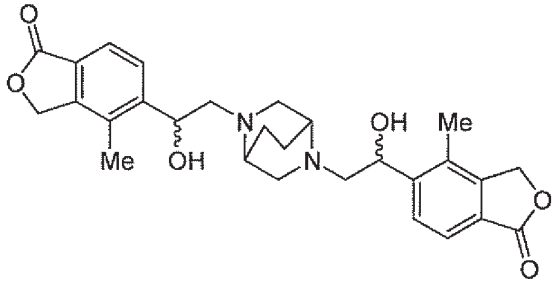
Isomer C ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.05~5.10 (m, 2H), 3.52 (bs, 1H), 3.00~3.04 (m, 1H), 2.62~2.74 (m ,4H), 2.34~2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14~2.26 (m, 2H), 1.96~2.04 (m, 4H).

MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer D ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.22 (s, 4H), 5.06~5.12 (m, 2H), 3.50 (bs, 1H), 3.42 (bs, 1H), 3.00~3.05 (m, 1H), 2.58~2.88 (m, 5H), 2.32~ 2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.90~2.02 (m, 4H).

MS m/z 493 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 26 (all 8 separated isomers)



5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one)

In four separate reactions, isomers A-D of 5-[2-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (about 100 mg, 0.33 mmol) and 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (95 mg, 0.50 mmol) in 2 mL DMSO was heated under microwave condition (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixtures were diluted with water (20 mL), extracted with EtOAc (3 X 20 mL). The combined organic layers were washed with

brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residues were purified by preparative TLC (MeOH/DCM=1:15) to obtain 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) as 4 mixtures of two ismers, which were separated by SFC chiral chromatography to obtain two single isomers for each (eight total).

Isomer A ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 5.09~5.13 (m, 2H), 3.60~3.66 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.86~2.90 (m, 2H), 2.75~2.77 (m, 2H), 2.47~2.61 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.93~2.03 (m, 2H), 1.66~1.73 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer B ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.95~5.01 (m, 2H), 3.38~3.44 (m, 1H), 3.07~3.18 (m, 2H), 2.76~2.91 (m, 4H), 2.67~2.69 (m, 1H), 2.41~2.52 (m, 2H), 2.24 (d, *J*=9.7 Hz, 6H), 1.94~2.07 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer C ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.90~4.93 (m, 2H), 3.04~3.07 (m, 2H), 2.92~2.95 (m, 4H), 2.81~2.85 (m, 2H), 2.40~2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.97~2.06 (m, 2H), 1.69~1.75 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer D ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.86~4.93 (m, 2H), 3.28~3.31 (m, 1H), 3.13~3.15 (m, 1H), 2.97~2.99 (m, 1H), 2.80~2.87 (m, 2H), 2.63~2.71 (m, 3H), 2.32~2.44 (m, 2H), 2.23 (d, *J*=9.5 Hz, 6H), 1.87~2.00 (m, 2H), 1.61~1.73 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

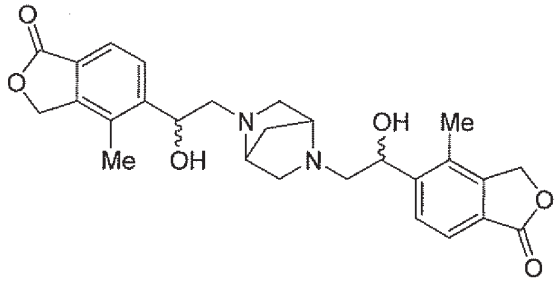
Isomer E ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.88~4.93 (m, 2H), 3.04~3.07 (m, 2H), 2.80~2.95 (m, 4H), 2.66~2.72 (m, 2H), 2.40~2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.97~2.06 (m, 2H), 1.66~1.77 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer F ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 5.00~5.07 (m, 2H), 3.48~3.51 (m, 1H), 3.11~3.33 (m, 3H), 2.83~2.99 (m, 4H), 2.48~2.57 (m, 2H), 2.23 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.89~2.00 (m, 2H), 1.64~1.79 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer G ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.93~4.96 (m, 2H), 3.38~3.41 (m, 2H), 2.84~2.88 (m, 2H), 2.71~2.73 (m, 2H), 2.37~2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.90~2.00 (m, 2H), 1.60~1.66 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isomer H ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.91~4.98 (m, 2H), 3.35~3.38 (m, 1H), 3.14~3.17 (m, 2H), 2.81~2.90 (m, 2H), 2.74~2.77 (m, 2H), 2.66~2.68 (m, 1H), 2.37~2.49 (m, 2H), 2.23 (d, *J*=10.1 Hz, 6H), 1.90~2.60 (m, 2H), 1.61~1.73 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 27



5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

In separate vessels Isomers A and B of 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) (80mg~250 mg, 0.33 mmol) and 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (1.5 eq.) in 2 mL DMSO was heated under microwave conditions (150 °C) for 1 hr. After cooling to rt., the mixture was diluted with water (20 mL), extracted with EtOAc (3 X 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4, then concentrated. The residue was purified by TLC (MeOH/DCM=1:15) to obtain 5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) as mixtures of isomers, which were separated by SFC chiral chromatography to afford three single isomers for each.

Isomer A: MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isomer B: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.74 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.02~5.18 (m, 2H), 3.60~3.66 (m, 2H), 2.90~3.28 (m, 6H), 2.50~2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.52~1.60 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

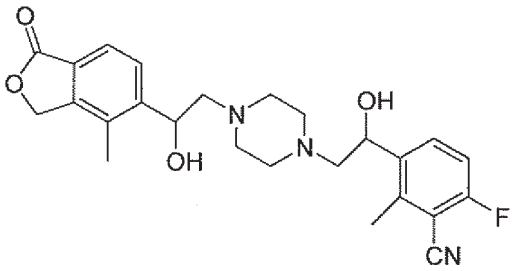
Isomer C: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18~5.20 (m, 4H), 5.04~5.12 (m, 2H), 2.500~3.70 (m, 10H), 2.24~2.28 (m, 6H), 1.50~1.65 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isomer D: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.14~5.20 (s, 4H), 4.78~4.82 (m, 1H), 3.96~4.00 (m, 1H), 3.68~3.82 (m, 2H), 3.14~3.30 (m, 2H), 2.35~3.00 (m, 6H), 2.18 (s,s, 6H), 1.54~1.74 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isomer E: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72~7.80 (m, 4H), 5.22 (s, 4H), 4.90~5.00 (m, 2H), 3.40~3.50 (m, 2H), 3.00~3.10 (m, 2H), 2.64~2.78 (m, 6H), 2.26 (s, 6H), 1.74~1.78 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isomer F: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.68~7.74 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 5.00~5.12 (m, 2H), 3.62~3.74 (m, 2H), 3.14~3.40 (m, 2H), 2.50~2.86 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.82~1.96 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 28



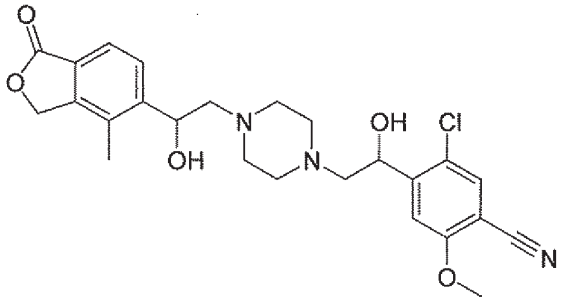
6-fluoro-3-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-methylbenzonitrile

6-Fluoro-2-methyl-3-oxiran-2-ylbenzonitrile (69.2 mg, 0.391 mmol), 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (54.0 mg, 0.195 mmol) was dissolved in EtOH (5 ml) then microwaved at 150°C for 1 hr. Evaporated off ethanol and the residue was purified by mass directed hplc to yield 6-fluoro-3-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-methylbenzonitrile.

^{1}H-NMR (500 MHz, $DMSO_4$): δ ppm 7.83 (t, J= 8 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.38 (t, d= 8.5 Hz, 1 H), 5.35-5.43 (q, 2 H), 5.28 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J= 6 Hz, 1H), 3.16-3.41 (b, 7H), 3.06-3.07 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

LC-MS: M+1= 454.

EXAMPLE 29



5-chloro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

A solution of (2-chloro-4-cyano-5-methoxyphenyl)ethylene oxide (45.50 mg, 0.22 mmol) and 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (0.50 mg, 0.18 mmol) in DMSO (2.00 mL) was stirred at 150 °C via microwave for 1 hour. Added brine and EtOAc, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The orgianc layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified via prep-TLC to give pure product as a mixture of isomers which were seaprated via chiral prep-HPLC to afford the resolved 4 isomers of 5-chloro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile.

Isomer 1: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08~5.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81~2.89 (m, 6H), 2.53~2.58 (m, 6H), 2.28 (s, 3H);

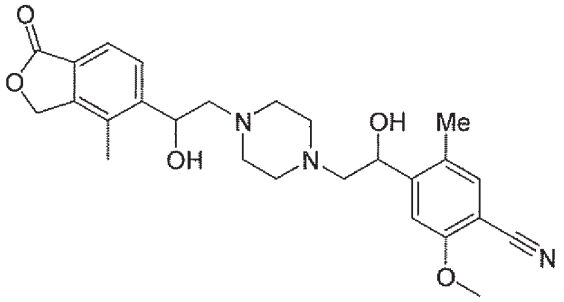
MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isomer 2: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.09~5.11 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.82~2.89 (m, 6H), 2.55~2.61 (m, 6H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isomer 3: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.95~2.32 (m, 12H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isomer 4: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.09~5.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.82~2.89 (m, 6H), 2.55~2.61 (m, 6H), 2.28 (s, 3H); MS m/e 486 $(M+1)^+$.

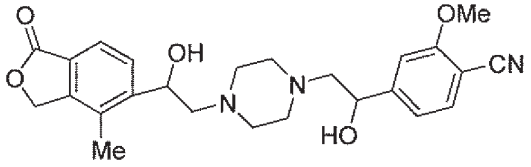
EXAMPLE 30



4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 5-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile. LC/MS (M+1)+ = 466.02.

EXAMPLE 31



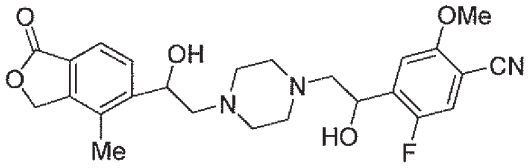
4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.77 (bs, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.36 (bs, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.42 (dd, J = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.76 (m, 5H), 3.75-3.42 (m, 4H), 3.40-3.21 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 452.35.

The 4 individual isomers of 4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile were obtained by SFC chiral chromatography (4.6 × 250mm ChiralCel OJ-H, 2.4 mL/min, 100 bar, 4-40% MeOH: MeCN/CO_2 at 35 °C); isomer 1: t_R = 7.049 min, isomer 2: t_R = 7.308 min, isomer 3: t_R = 7.740 min, isomer 4: t_R = 7.869 min.

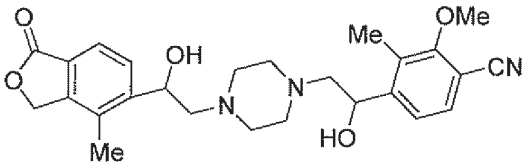
EXAMPLE 32



5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 5-fluoro-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile. LC/MS $(M+1)^+$ = 470.56.

EXAMPLE 33



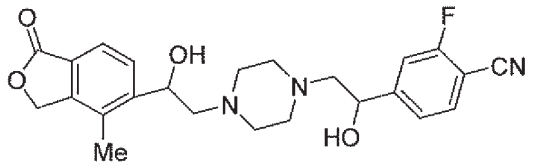
4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 3-methyl-2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.72 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 5.42 (dd, J = 8.9 Hz, 2H), 4.12-3.73 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H);

LC/MS $(M+1)^+$ = 466.02.

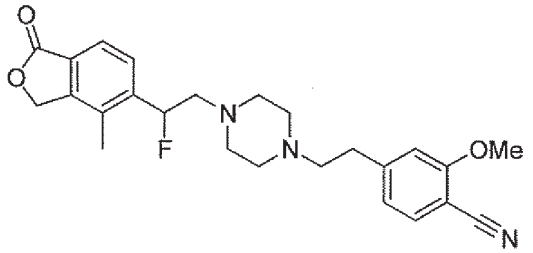
EXAMPLE 34



2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)benzonitrile

2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-(1-hydroxy-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 2-fluoro-4-oxiran-2-ylbenzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.98 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 8.3 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 3.95-3.42 (m, 6H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.36 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 440.02.

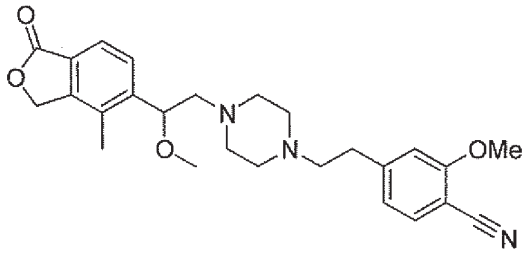
EXAMPLE 35



4-(2-{4-[2-fluoro-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

5-(1-Fluoro-2-piperazin-1-ylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride (30 mg, 0.11 mmol), 2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (37 mg, 0.22 mmol), sodium cyanoborohydride (67 mg, 1.078 mmol) were added to a 25 mL flask containing a stir bar; to the flask was added MeOH (3 mL) and few drops of AcOH. The reaction mixture was subsequently stirred for 12 h r; LC indicated that reaction had gone to completion. The solution was concentrated to dryness, redissolved in EtOAc (15 mL) and washed with aq. $NaHCO_3$ and aq. NaCl. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. It was then re-dissolved in MeOH (3.5 mL) again, filtered and shot into mass-directed HPLC for separation to give the desired product. LC-MS (IE, *m/z*): 450 $[M + 1]^+$.

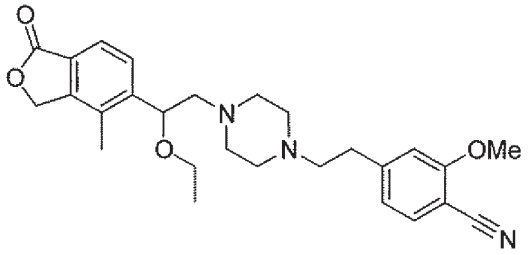
EXAMPLE 36



4-(2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

4-Methyl-5-[1-(methyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride (50 mg, 0.17 mmol), 2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (60 mg, 0.34 mmol), sodium cyanoborohydride (108 mg, 1.72 mmol) and a stir bar were added to a 25 mL flask and few drops of AcOH. The resulting mixture was then dissolved in MeOH (3 mL) and stirred for 12 h; analysis by LC indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was treated with EtOAc (20 mL) and washed with aq. $NaHCO_3$, aq. NaCl. The organic phase was then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness; the resulting residue was then dissolved in MeOH (3.5 mL), filtered and shot into Mass-directed HPLC for separation to give the desired product. LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$.

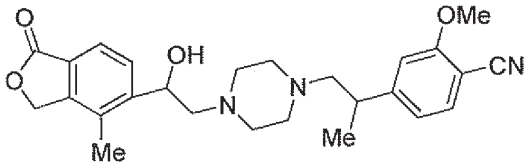
EXAMPLE 37



4-(2-{4-[2-(ethyloxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

5-[1-(Ethyloxy)-2-piperazin-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride (50 mg, 0.16 mmol), 2-(methyloxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (40 mg, 0.23 mmol), sodium cyanoborohydride (14 mg, 1.7 mmol) and a stir bar were added to a 25 mL flask and few drops of AcOH. The resulting mixture was then dissolved in MeOH (3 mL) and stirred for 12 h; Analysis by LC indicated that reaction had gone to completion. The reaction mixture was treated with EtOAc (20 mL) and washed with aq. $NaHCO_3$ and aq. NaCl. The organic phase was then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness; the resulting residue was then dissolved in MeOH (3.5 mL), filtered and shot into Mass-directed HPLC for separation to give the desired product. LC-MS (IE, *m/z*): 464 $[M + 1]^+$.

EXAMPLE 38



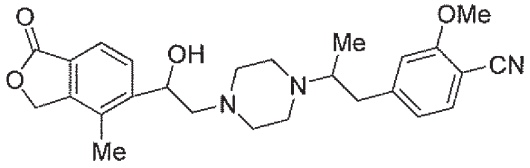
4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

To 2-methoxy-4-(1-oxopropan-2-yl)benzonitrile (0.020 g, 0.106 mmol) were added dichloromethane (15 mL) and 5-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride [(0.037 g, 0.116 mmol), in dichloromethane (2 mL), and triethylamine (0.029 mL, 0.211 mmol)] , and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. Sodium triacetoxyborohydride (0.112 g, 0.529 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with water (5 mL), and the organics were extracted with EtOAc (2 × 40 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL) and dried ($MgSO_4$). Filtration followed by concentration afforded an oily residue, which was purified via mass-directed reverse-phase HPLC followed by evaporation and drying of the pure fraction obtained which then converted to HCl salt by triturating in 1M HCl in diethyl ether (0.50 mL, 2 h). Evaporation and dried under vacuum provided 4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.75 (bs, 1H), 7.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95-2.65 (m, 9H), 3.55-3.25 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (bs, 3H);

LC/MS $(M+1)^+$ = 450.53.

EXAMPLE 39

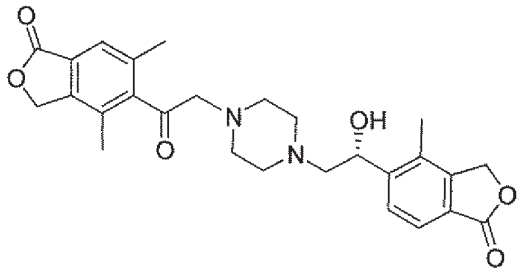


4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}propyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}propyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion as described for the preparation of EXAMPLE 38 starting from 5-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride and 2-methoxy-4-(2-oxopropyl)benzonitrile.

LC/MS $(M+1)^+$ = 450.57.

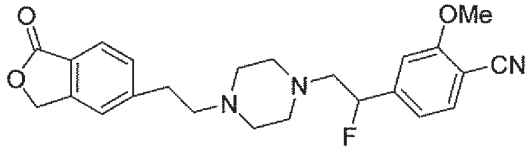
EXAMPLE 40



5-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a 5 ml microwave tube were added 5-(bromoacetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (0.220 g, 0.777 mmol), 1-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-ium chloride (0.215 g, 0.777 mmol), and a stir bar; the mixture was dissolved in THF (2 mL). The tube was capped, degassed and purged with N_2. The tube was then placed in an oil bath and heated at 50 °C for 12 h; LC indicated formation of the desired product. The solution was concentrated to dryness, dissolved in MeOH (3.6 mL), filtered and was then subjected to purification by mass-directed HPLC to give 5-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC-MS (IE, *m/z*): 479 $[M + 1]^+$.

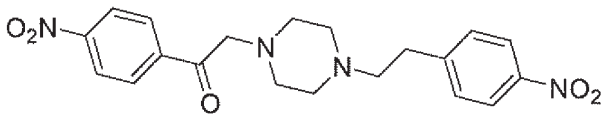
EXAMPLE 41



4-(1-fluoro-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

Was prepared in a similar as described in EXAMPLE 11 starting from 4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (bs, 2H), 3.94 (bs, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (bs, 8H); LC/MS $(M+1)^+$ = 424.31.

EXAMPLE 42



1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanone

Step A: 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine hydrochloride

Triethylamine (22.6 mL, 161 mmol)was added to a stirred solution of BOC-piperazine (10.0 g, 53.7 mmol)and 4-Nitrophenethyl bromide (12.4 g, 53.7 mmol) in 100 mL DMF then the mixture was heated at 50 °C for 16 h. The reaction mixture was poured into water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with water, three times with 0.1 N HCl, again with water, then finally with brine. The organic layer was dried over MgSO4, filtered, most of the solvent was removed under reduced pressure, and hexane was added. The resulting precipitate was filtered and washed with hexane to yield the Boc-protected intermediate. Analysis by LC-MS showed M+H 336 and M-55 280 for the major peak at 2.4 min. The intermediate was treated with 4N HCl in dioxane (Aldrich) to yield 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine hydrochloride.

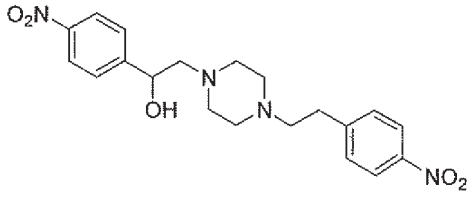
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ ppm 9.80 (b, 1H), 8.21 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 3.2-3.8 (m, 12 H); LC-MS: M+1 = 236.

Step B: 1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanone

2-Bromo-1-(4-nitrophenyl)ethanone (269 mg, 1.10 mmol) was added to a stirred solution of 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine hydrochloride (200 mg, 0.736 mmol) followed by Hünig's base, then was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated NH_4Cl solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, then brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue was purified by preparative TLC using 5%MeOH/DCM solvent system to yield 1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanone.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.32 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.5 Hz, 2H, 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.31 (s, 4 H), 2.86 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.45 (b, 4 H); LC-MS : M+1= 399.4.

EXAMPLE 43

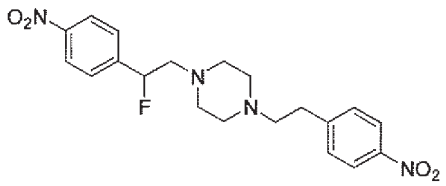


1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanol

Sodium borohydride (8.0 mg, 0.21 mmol) was added to 1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanone (20 mg, 0.050 mmol) in ethanol (1 mL) and stirred at RT for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc, twice with brine, then was dried over MgSO4, and evaporated to dryness. The crude material was purified by preparative TLC using 5% (10% NH_4OH in MeOH): 95% DCM solvent system to yield 1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanol.

LC-MS: M+1= 401.

EXAMPLE 44

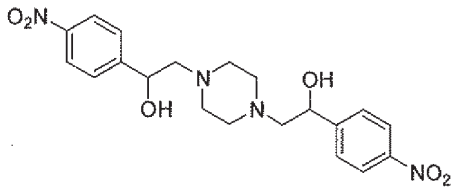


1-[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine

DAST (6.6 μL, 0.050 mmol) was added to 1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanol (10 mg, 0.025 mmol) in DCM (1 mL) and the resulting mixture was stirred at RT for 72 h. Then 1 N NaOH was added and the mixture was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO4, filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified by mass directed preparative HPLC to yield 1-[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine.

LC-MS: M+1= 403.

EXAMPLE 45



2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanol]

Step A: 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanone]

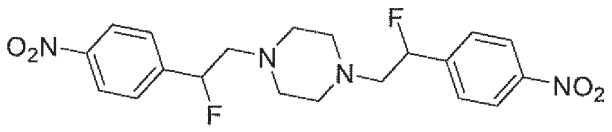
2-bromo-1-(4-nitrophenyl)ethanone (3.117 g, 12.77 mmol) was added to a solution of piperazine (0.500 g, 5.80 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (4.06 mL, 23.2 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for ½ h. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ then filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by MPLC using a 120 g. Redi-sep column and eluting with 0%-5% MeOH/DCM solvent system to yield 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanone] (1.9 g, 79%). LC-MS: M+1= 413.

Step B: 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanol]

$NaBH_4$ (308 mg, 8.15 mmol) was added to a 25 mL ethanol solution of 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanone] (400 mg, 0.970 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stir overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine twice, then dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative TLC using 5% methanol in DCM to yield 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanol].

^{1}H-NMR (500 MHz,DMSO): δ ppm 8.25 (d, J= 8.5Hz, 4H), 7.69 (d, J= 8.5 Hz, 4H), 5.19 (d, J= 10 Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 3.56-3.59 (b, 6H), 3.37 (d, J=13Hz, 2H), 3.28 (t, J= 13 Hz, 2H).
LC-MS: M+1= 417.

EXAMPLE 46

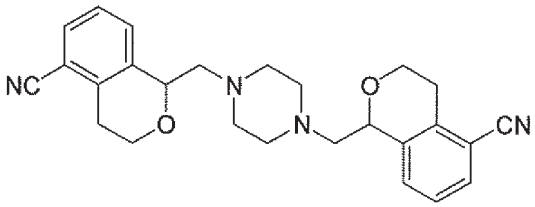


1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine

DAST (464 mg, 2.88 mmol) was added to 2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanol] (from EXAMPLE 44, 300 mg, 0.720 mmol) in DCM (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The reaction mixture was poured into cold water and extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO4, filtered, and evaporated to dryness. The crude material was purified by preparative TLC using 5% (10% NH_4OH in MeOH) : 95% DCM solvent system to yield 1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ ppm 8.29(d, J= 8.5Hz, 4H), 7.70 (d, J= 8.5 Hz, 4H), 6.17 (d, J= 9 Hz, 1H), 6.07 (d, J= 9 Hz, 1H), 3.40(m, 2H), 3.25(d, J= 14.5 Hz, 2 H), 3.03-3.20 (m, 8H).
LC-MS: M+1= 421.

EXAMPLE 47



1,1'-(piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis(3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile)

Step A: 1-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine

A solution of 1,1-dimethylethyl-4-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (480 mg, 1.2 mmol) in 10 mL of DCM was added 10 mL of 4N HCl / dioxane, and then stirred at room temperature for 2 hours. The solvents was removed under vacuum to afford 1-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine.

^{1}H-NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.23 ~ 4.29 (m, 1H), 3.92 ~ 3.95 (m, 1H), 3.85 ~ 3.90 (m, 1H), 3.84 (brs, 4H), 3.64 ~ 3.71 (m, 6H), 3.58 ~ 3.61(m, 1H).

Step B: 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine

To a solution of 1-[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine (160 mg, 0.52 mmol) in DCM/MeOH (1:1, 5 mL) was added DIEA (134 mg, 1.03 mmol), and then mixture was stirred at r.t for 10 min. Then AcOH (62 mg, 1.03 mmol), $NaCNBH_3$ (65 mg, 1.03 mmol) and 5-bromo-3,4-dihydro-1H-isochromene-1-carbaldehyde (125 mg, 0.516 mmol) were added into the

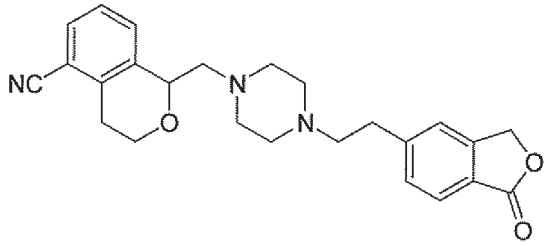
mixture. The reaction solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was added water and extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to give the product 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine.

Step C: 1,1'-(piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis(3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile)

A solution of 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl)methyl]piperazine (130 mg, 0.24 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (56 mg, 0.050 mmol) and $Zn(CN)_2$ (85 mg, 0.73 mmol) in 5 mL of anhydrous DMF was to 120 °C at N_2 atmosphere for 6 hours. After colled to r.t., the mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to afford 1,1'-(piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis(3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile)

^{1}H-NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.64 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 5.13 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 4.22 ~ 4.27 (m, 2H), 3.83 ~ 3.89 (m, 2H), 3.37 ~ 3.41 (m, 2H), 3.20 ~ 3.25 (m, 10H), 3.10 ~ 3.12 (m, 2H), 2.92 ~ 3.08(m, 2H).

EXAMPLE 48



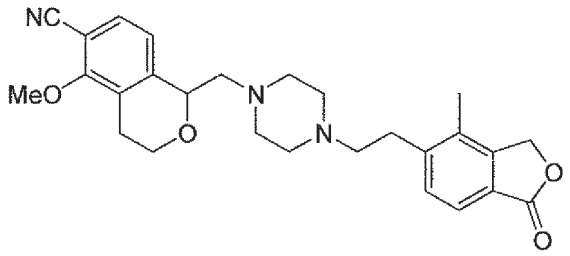
1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile

A mixture of 1-formyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile (65 mg, 0.35 mmol), 5-(2-piperazin-1-ylethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one hydrochloride (100 mg, 0.35 mmol), DIEA (45 mg, 0.35 mmol), AcOH (21 mg, 0.35 mmol) in 3 mL of DCM was stirred 30 min at room temperature and then $NaBH(OAc)_3$ (440 mg, 2.1 mmol) was added. The mixture was stirred over night at room temperature. Water was added and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated and the residue was purified by prep-HPLC to give 1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile.

^{1}H-NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68~7.69(m, 1H), 7.60~7.61(m, 1H), 7.48~7.50(m, 3H), 7.47~7.49(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.18~5.19(m, 1H), 4.20~4.22(m, 1H), 3.79~4.02(m, 1H), 3.30~3.55(m, 12H), 2.80~3.21(m, 4H).

MS: m/z 418 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 49



1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

Step A: methyl (2-hydroxyphenyl)acetate

To a solution of (2-hydroxyphenyl)acetic acid (11 g, 72.3 mmol) in 100 mL of MeOH was added $SOCl_2$ (17.2 g, 144.7 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction was concentrated. The residue was purified column chromatography to give methyl (2-hydroxyphenyl)acetate.

Step B: methyl (3-bromo-2-hydroxyphenyl)acetate

To a solution of methyl (2-hydroxyphenyl)acetate (14.0 g, 84.3 mmol) in 100 mL of DCM was added diisopropyl-amine (1.70 g, 16.8 mmol) and NBS (15 g, 84.2 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was poured into 1N HCl, extracted with DCM, and concentrated to give crude methyl (3-bromo-2-hydroxyphenyl)acetate.

Step C: methyl [3-bromo-2-(methyloxy)phenyl]acetate

To a solution of methyl (3-bromo-2-hydroxyphenyl)acetate (18.7 g, 76.3 mmol) in 200 mL of DMF was added K_2CO_3 (52.7 g, 382 mmol), MeI (14.0 mL, 229 mmol). The mixture was stirred at 50 °C for 3 hours. The reaction solution was diluted with EtOAc and water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified column chromatography to give methyl [3-bromo-2-(methyloxy)phenyl]acetate.

Step D: 2-[3-bromo-2-(methyloxy)phenyl]ethanol

To a solution of methyl [3-bromo-2-(methyloxy)phenyl]acetate (8.20 g, 31.7 mmol) in 200 mL of dry THF under N_2 at room temperature was added $LiBH_4$ (32 mL, 63.32 mmol, 2M THF). After 1.5 hours, the reaction was warmed to reflux for 3 hours, and then cooled to room temperature. The solution was poured into EtOAc/1N HCl solution, and the layers were separated. The organic layer was washed with water, saturated Na_2CO_3 and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give 2-[3-bromo-2-(methyloxy)phenyl]ethanol

Step E: methyl 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate

bromo-2-(methyloxy)phenyl]ethanol (6 g, 26.0 mmol) and ethyl bis(ethyloxy)acetate (5.50 g, 31.1 mmol) in 60 mL of CH_3NO_2. After stirred for 10 min, the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir at room temperature over night. The mixture was poured onto ice/aqueous 1N HCl. Extracted by DCM and backwashed with 1N HCl and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified via column chromatograph to give methyl 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylate.

Step F: 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid

To a solution of methyl 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1H-isochromene-1-carboxylate (650 mg, 2.06 mmol) in 20 mL of MeOH/THF/H_2O (2/2/1) was added LiOH.H_2O (347 mg, 8.25 mmol), and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The solvents were removed under vacuum, and the residue was added 50 mL of water and extracted with ether. The aqueous layer was then acidified with 4 N HCl to pH = 3 in ice bath, and extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxylic acid.

Step G: 6-bromo-N-methyl-N,5-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide

A mixture of 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1H-isochromene-1-carboxylic acid (600 mg, 2.08 mmol) and CDI (475 mg, 2.93 mmol) in 20 mL of dry DCM was stirred at r.t. for 0.5 hours and then O,N-dimethyl-hydroxylamine (285 mg, 2.93 mmol) was added. The result mixture was stirred ovenight. The solvents were removed under vacuum, and the residue was purified by preparative TLC to give 6-bromo-N-methyl-N,5-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide.

Step H: 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde

To a solution of 6-bromo-N-methyl-N,5-bis(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carboxamide (300 mg, 0.9 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was cooled to -30 °C and then DIBAL-H (1.3 mL, 1.3 mmol, 1M) was added. The mixture was stirred at-30 °C for 2 hours. The reaction was quenched with water and extracte with DCM. The orgainc layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The crude 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde was used for next step without purification.

Step I: 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate

To a solution of 6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde (230 mg, 0.85 mmol) in 10 mL of DCM was added 1,1-dimethylethyl piperazine-1-carboxylate (189 mg, 1.02 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (720 mg, 3.4 mmol), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with DCM, and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by prep-TLC to give 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate).

Step J: 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate

To a solution of 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate (50 mg, 0.11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg) and $Zn(CN)_2$ (26 mg, 0.23 mmol) in 5 mL of anhydrous DMF was to 110 °C at N_2 atmosphere overnight. The

reaction was cooled to room temperature, extracted by EtOAc, washed by water then by brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to afford 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate).

Step K: 5-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

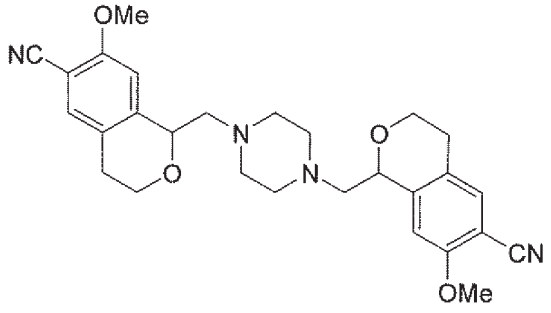
To a solution of 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate (30 mg, 0.08 mmol) in 5 mL of DCM was added 5 mL of TFA was stirred at room temperature for 1 hours, and the reaction was concentrated. The resulting crude 5-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile was directly used in next step.

Step L: 1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

To a solution of 5-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile (0.04 mmol) in 5 mL of DCM was added (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde (from Step B, Intermediate 17, 11 mg, 0.06 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0.16 mmol), the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with DCM and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by prep-TLC to give 1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80~4.90 (m, 1H), 4.08~4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60~3.67 (m, 1H), 2.49~2.79 (m, 16H), 2.24 (s, 3H).

EXAMPLE 50



1,1'-(Piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis[7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile]

Step A: 1,4-bis{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine

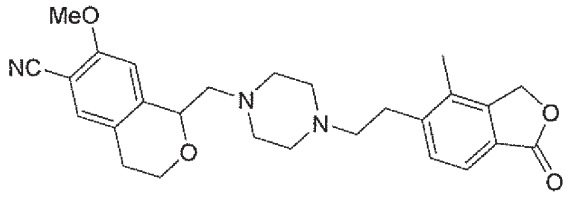
To a solution of 1-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine (100 mg, 0.3 mmol) in 5 mL of DCM was added 6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-1-carbaldehyde (81 mg, 0.30 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (127 mg, 0.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by prep-TLC to give 1,4-bis{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine.

Step B: 1,1'-(Piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis[7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile]

A solution of 1,4-bis{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine (30 mg, 0.05 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) and $Zn(CN)_2$ (58 mg, 0.10 mmol) in 8 mL of anhydrous DMF was heated to 110 °C under a N_2 atmosphere overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, extracted with EtOAc, washed with water then with brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to afford the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.11~4.02 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.59 (s, 4H), 2.51~2.89 (m, 14H).

EXAMPLE 51



1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

Step A: 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate

A solution of 1,1-dimethylethyl-4-{[6-bromo-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate (350 mg, 0.79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (180 mg, 0.15 mmol) and $Zn(CN)_2$ (187 mg, 1.60 mmol) in 10 mL of anhydrous DMF was heated to 110 °C under a N_2 atmosphere overnight. The reaction was cooled to room temperature, extracted with EtOAc, washed with water then by brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with prep-TLC to afford 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate.

Step B: 7-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

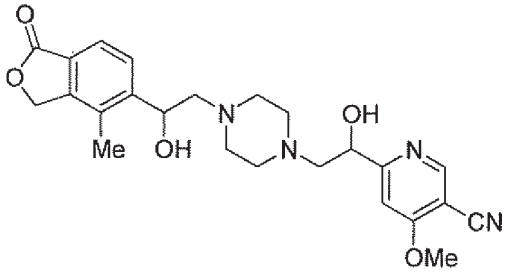
To a solution of 1,1-dimethylethyl-4-{[6-cyano-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate (270 mg, 0.697 mmol) in 5 mL of DCM was added 5 mL of TFA and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was

concentrated to afford 7-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile. The residue was directly used in next step.

Step C: 1-({4-[2-(4-Methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile

To a solution of 7-(methyloxy)-1-(piperazin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile (50 mg, 0.18 mmol) in 5 mL of DCM was added (4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)acetaldehyde (from Step B, Intermediate 17, 33 mg, 0.18 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by prep-TLC to give the title compound. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.65 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14~5.17 (m, 1H), 4.14~4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74~3.80 (m, 1H), 3.46~3.50 (m, 1H), 3.31~3.35 (m, 2H), 3.04~3.27 (m, 10H), 2.86~2.94 (m, 1H), 2.68~2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H); MS m/e 462 $(M+1)^+$.

EXAMPLE 52

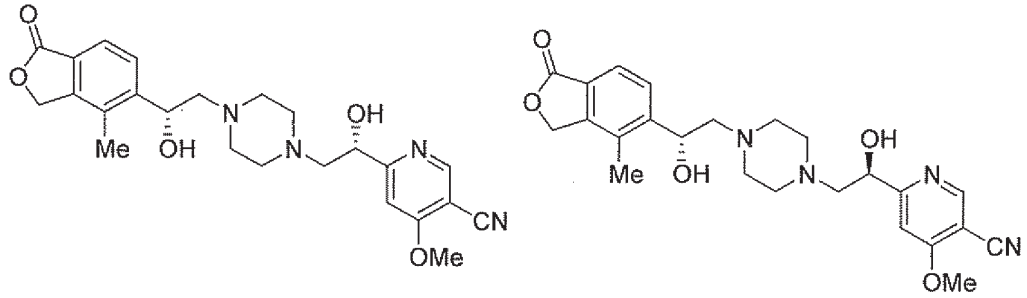


6-(1-Hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

To a microwave tube were added 4-methoxy-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile (20.0 mg, 0.114 mmol), 5-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (37.6 mg, 0.136 mmol, as a free base), and EtOH (3.0 mL). The mixture was heated in the microwave for 30 min at 150 °C. The solvent was evaporated and the crude product was purified by mass directed reverse-phase HPLC Chromatography to give the title compound as an off white foam (TFA salt). Further, the product was treated with 1 M HCl in diethyl ether (1 mL) to give the final product as an HCl salt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.79 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.42 (m, 8H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 453.11.

EXAMPLES 52A and 52B



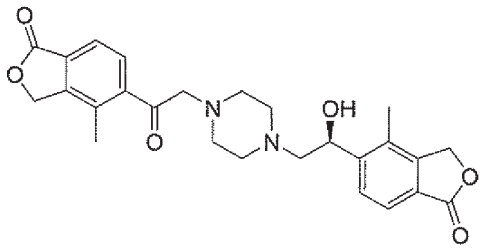
6-[(1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile and
6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

6-[(1*S*)-1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile and 6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile were each individually prepared in an analogous fashion to EXAMPLE 2C from 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one and either isomer A or B of 6-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile.

52A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 453$

52B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 453$

EXAMPLE 53

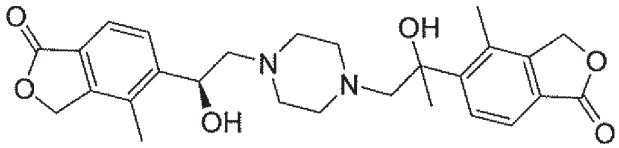


5-({4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of oxalyl chloride (71 uL, 0.82 mmol) in DCM (30 mL) was dropped DMSO (120 uL, 1.6 mmol) at -78 °C. After stirring the mixture for 10 minutes, a DCM solution of 5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*S*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) (380 mg, 0.82 mmol) was added into the reaction. The reaction was stir for another 20 minutes before TEA (570 uL, 4.1 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was then allowed to warm up to RT slowly. TLC analysis showed two new spots right above the SM. LC analysis suggested formation of the mono-ketone as well as the di-ketone. The reaction was diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate, and purified by flash chromatography. The title product was collected after removal of solvent.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 11, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.86 (broad, 2H), 2.70 (broad, 4H), 2.62-2.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); LCMS M+1 (calc. 465.19, found 465.35).

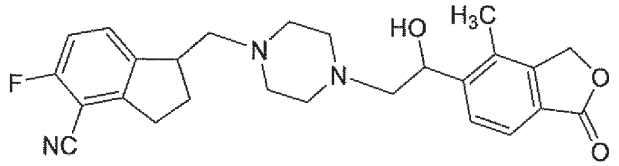
EXAMPLE 54



5-(1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

To a solution of 5-({4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (50 mg, 0.108 mmol) in THF (2 mL) in a 25 mL flask was added methyl lithium (2 mg, 0.1 mmol) at 0 °C . The reaction mixture was stirred for 20 min.; LC analysis indicated formation of the desired product. The solution was concentrated to dryness, dissolved in MeOH (3.5 mL), filtered and was then purified by mass-directed HPLC to give 5-(1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$.

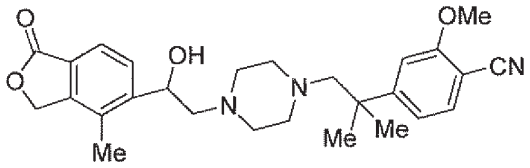
EXAMPLE 55



5-fluoro-1-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile

5-Fluoro-1-(piperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indene-4-carbonitrile (60 mg, 0.23 mmol), 4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (88 mg, 0.46 mmol), were added to a 5 mL microwave tube containing a stir bar; to the mixture was added EtOH (2.5 mL). The tube was capped, degassed and purged with N_2. It was then placed in a microwave reactor and heated at 120 °C for 1 hour; LC indicated formation of some desired product. The tube was again placed in a microwave reactor and heated again at 150 °C for 30 min; LC indicated formation of more product. The solution was concentrated to dryness, re-dissolved in DCM (20 mL) and was then absorbed into silica gel. It was then loaded onto a silica column for separation with the solvent system of (10% MeOH in DCM), to give 5-fluoro-1-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile. LC-MS (IE, *m/z*): 450 $[M + 1]^+$.

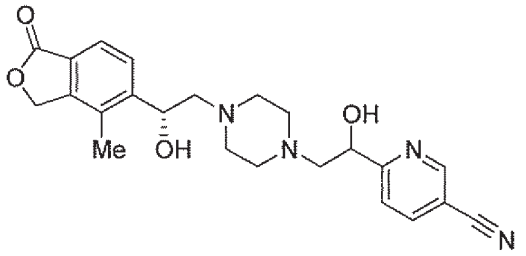
EXAMPLE 56



4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1,1-dimethylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1,1-dimethylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile was prepared in a similar fashion as described for the preparation of EXAMPLE 38. LC/MS $(M+1)^+ = 464.56$.

EXAMPLE 57A and 57B

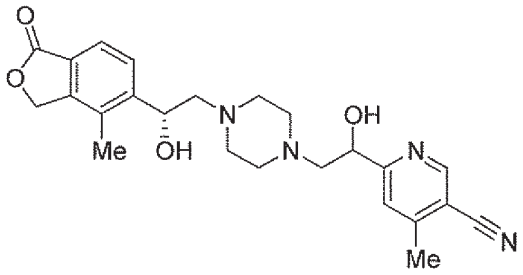


6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl) pyridine-3-carbonitrile

To a microwave tube were added isomer B of 6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile (330 mg, 2.26 mmol), 5-[(1R)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one (686 mg, 2.48 mmol, as a free base), and EtOH (7.0 mL). The mixture was heated in the microwave for 60 min at 140 °C. The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel MPLC (0->10% CH_2CH_2:MeOH) to provide 6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl) pyridine-3-carbonitrile as a single isomer. Further, the product was treated with 1 M HCl in diethyl ether to give the final product as an HCl salt. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8.92 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.9 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 4.1, 1H), 2.55-2.41 (m, 8H), 2.33 (dd, J = 3.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 423.04$ (57A).

The isomer corresponding to inverion of the benzylic hydroxyl stereocenter was also prepared in a similar fashion starting with isomer A of 6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile (57B): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 423$.

EXAMPLES 58A and 58B



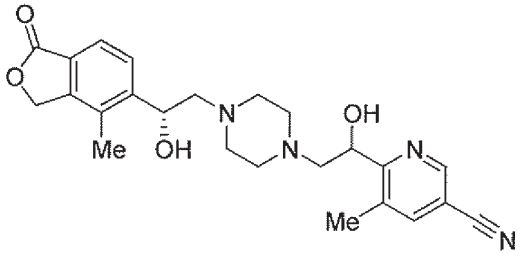
6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methylpyridine-3-carbonitrile

To a microwave tube were added 4-methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile (40 mg, 0.25 mmol), 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one (69 mg, 0.25 mmol, as a free base), and EtOH (3.0 mL). The mixture was heated in the microwave for 60 min at 140 °C. The solvent was evaporated and the crude product was purified by chiral prep SFC (30% MeOH (0.1% DEA)/CO2 on OJ column) to provide 6-(1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methylpyridine-3-carbonitrile as individual isomers. Further, the products were treated with 1 M HCl in diethyl ether to give the final products as HCl salts.

Isomer A (58A): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.07$ (Peak 1 from chiral HPLC).

Isomer B (58B): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.07$ (Peak 2 from chiral HPLC).

EXAMPLE 59



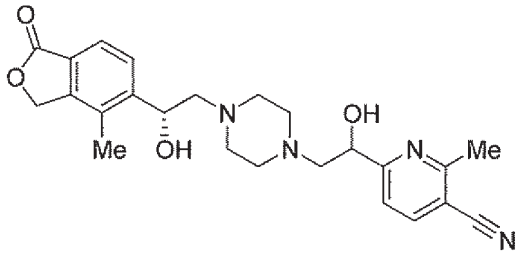
6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methylpyridine-3-carbonitrile

6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methylpyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 58 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one and 5-methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile.

Isomer A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.06$.

Isomer B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.06$.

EXAMPLES 60A and 60B



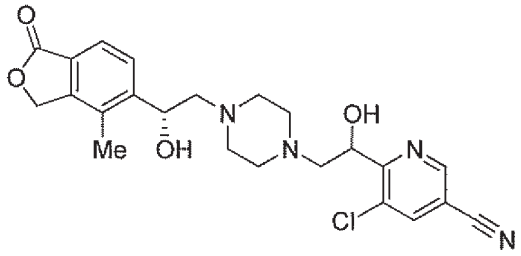
6-[1-Hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-2-methyl-pyridine-3-carbonitrile

6-[1-Hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-2-methyl-pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 58 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one and 2-methyl-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile.

Isomer A (60A): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.08$ (Peak 1 from chiral HPLC).

Isomer B (60B): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 437.07$ (Peak 2 from chiral HPLC).

EXAMPLE 61



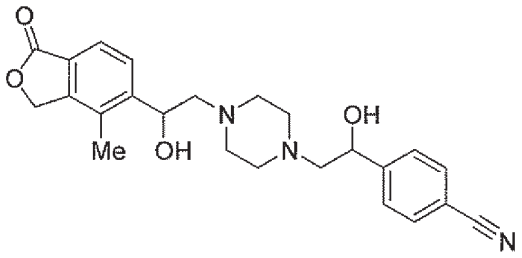
5-Chloro-6-[1-hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]pyridine-3-carbonitrile

5-Chloro-6-[1-hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]pyridine-3-carbonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 58 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one and 5-chloro-6-(oxiran-2-yl)pyridine-3-carbonitrile.

Isomer A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 457.17$.

Isomer B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 457.15$.

EXAMPLE 62

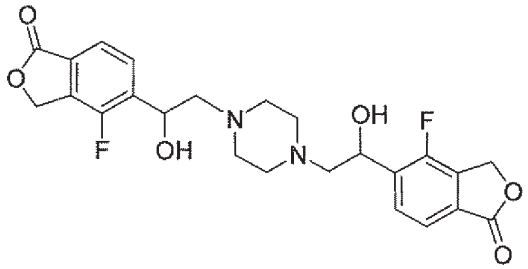


4-[1-Hydroxy-2-[4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]benzonitrile

4-[1-Hydroxy-2-[4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]benzonitrile was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLES 2C and 28-29 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one and 4-(oxiran-2-yl)benzonitrile.

LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 422.07$.

EXAMPLE 63



5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

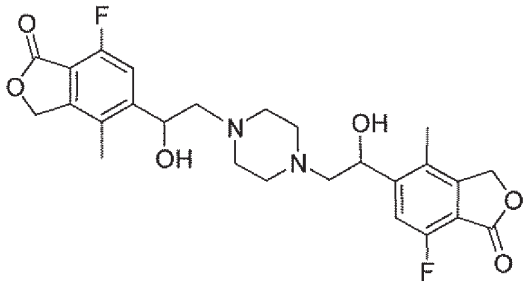
5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 2 starting from 4-fluoro-5-oxiranyl-3H-isobenzofuran-1-one and piperazine.The isomers of the product were obtained via SFC resolution (Column: Chiralcel OJ-H 100*4.6 mm I.D., 5um; Mobile phase: 40% iso-propanol (0.05% DEA) in CO_2; Flow rate: 4.5 mL/min; Wavelength: 220nm).

Isomer A: ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.83-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.42-5.46 (m, 6H), 3.03-3.35 (m, 12H).

Isomer B: ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.86-7.89 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.45-5.48 (m, 6H), 3.13-3.33 (m, 12H).

Isomer C: ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.86-7.89 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.43-5.48 (m, 6H), 3.05-3.26 (m, 12H).

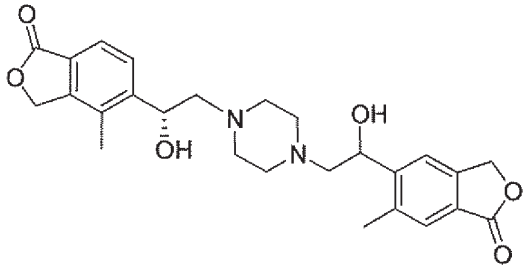
EXAMPLE 64



5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(7-fluoro-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one)

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(7-fluoro-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one) was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 2 starting from 7-Fluoro-4-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3H)-one and piperazine. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.47 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.34-5.44 (m, 6H), 3.51-3.58 (m, 8H), 3.17-3.19 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).

EXAMPLES 65A and 65B

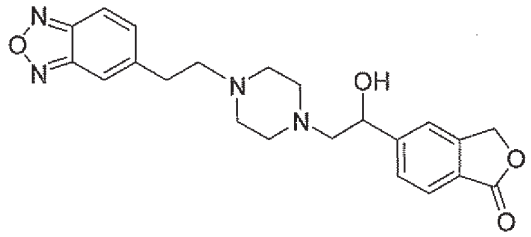


5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion to that described for the synthesis of EXAMPLE 58 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one and isomer B of 6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one (65B). ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO) δ 7.64-7.76 (m, 4H), 5.36-5.43 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 16H) 10H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$; $t_R = 1.99$ min.

The product obtained from isomer A of 6-methyl-5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was also prepared (65A): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$.

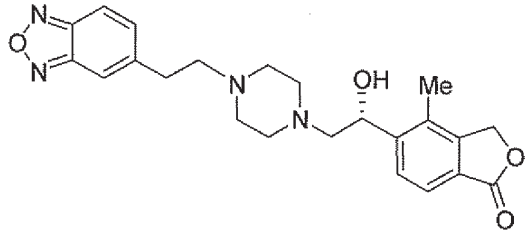
EXAMPLE 66



5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion as to the synthesis described in EXAMPLE 12 starting from 5-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-2,1,3-benzoxadiazole and 5-oxiran-2-yl-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 409$.

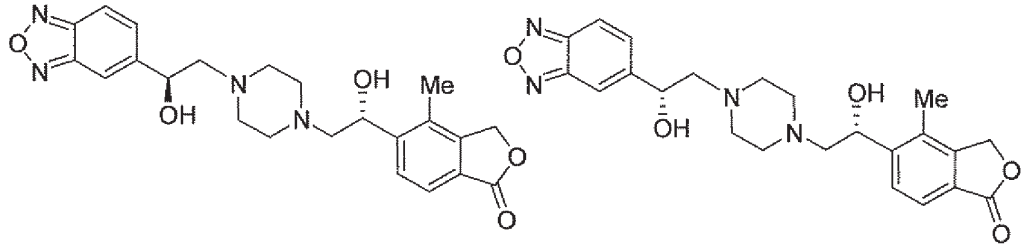
EXAMPLE 67



5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one was prepared in a similar fashion as to the synthesis described in EXAMPLE 12 starting from 5-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-2,1,3-benzoxadiazole and 4-methyl-5-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-benzofuran-1(3*H*)-one. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 423$.

EXAMPLE 68A and 68B



5-[(1*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2-hydroxyethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and
5-[(1*R*)-2-{4-[(2*R*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2-hydroxyethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

The title compounds were prepared as described for the synthesis of EXAMPLES 57-58 starting from 5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one and 5-(oxiran-2-yl)-2,1,3-benzoxadiazole. The resulting two diastereomers were resolved by prep SFC on Chiralcel OJ 30x200mm column eluting with 70mL/min of 30% methanol (0.2% DEA)/CO_2 at 35 ^{0}C with pressure of 100 bar.

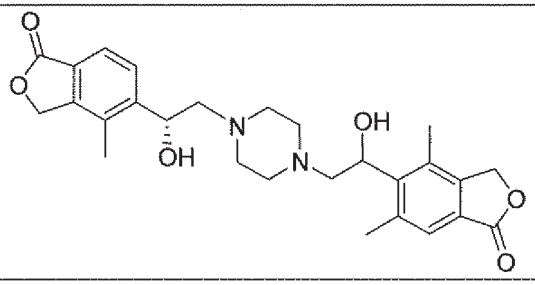
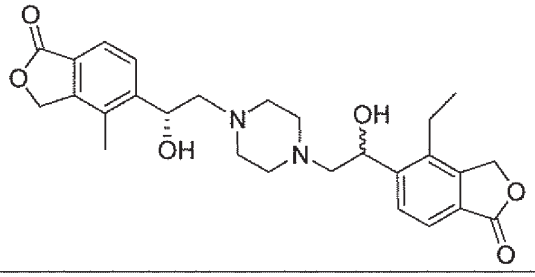
Isomers A and B had retention times of 7.07 and 8.24 respectively.

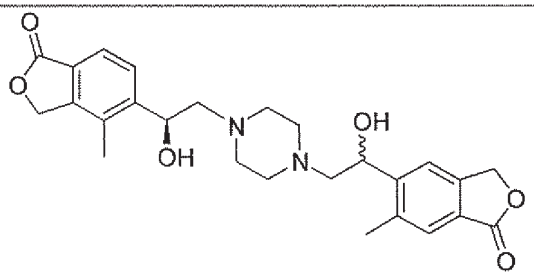
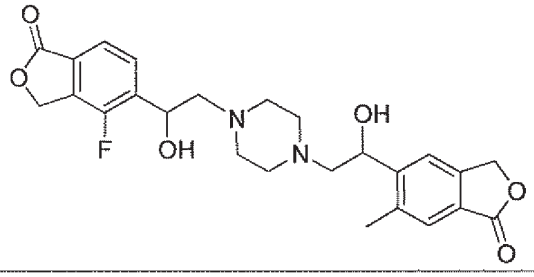
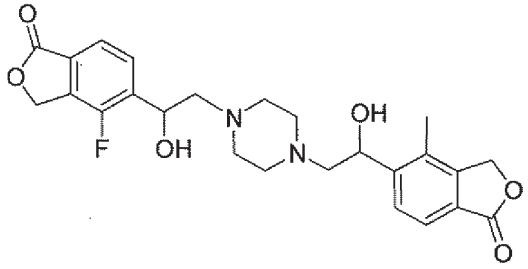
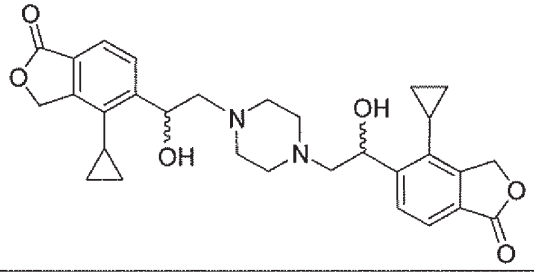
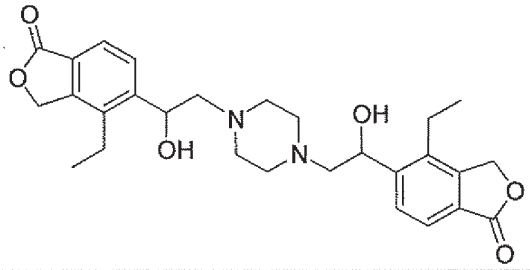
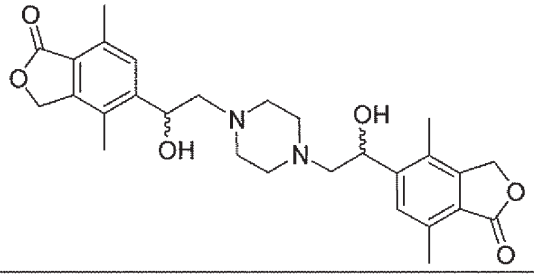
Isomer A-TFA salt: ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDOD_3$): δ ppm 7.99(s, 1H), 7.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.5 Hz, 1H), 5.52 (dd. J=9.75Hz , 3.7Hz, 1H), 5.38 (d, J= 1.5 Hz, 2H), 5.24 (dd, J= 9.5 Hz, 3.05 Hz, 1H) 3.68 (b, 4H), 3.63 (b, 4H), 3.27-3.41 (m, 4H), 2.4 (s, 3H). LC-MS: M+1= 439.

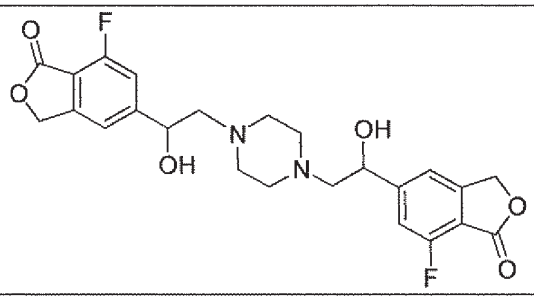
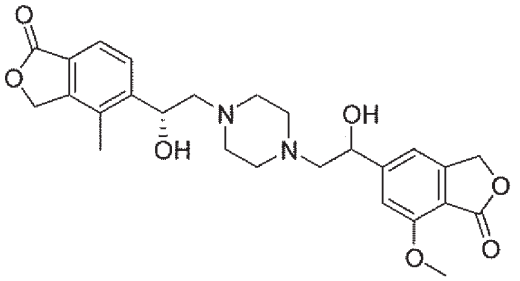
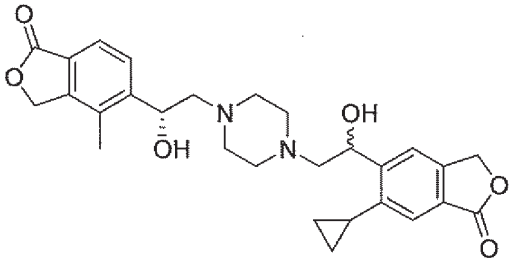
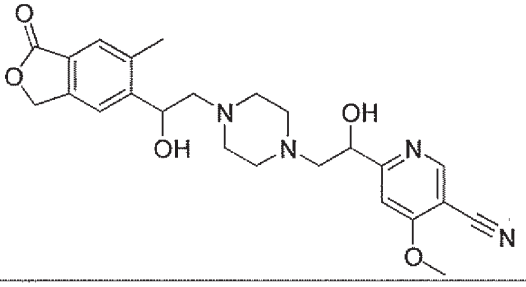
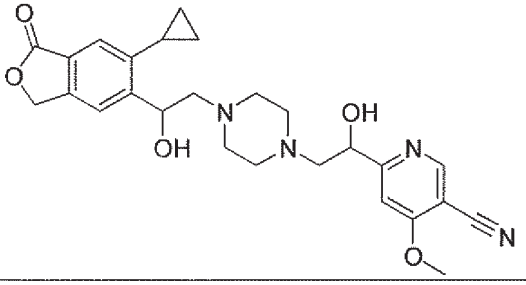
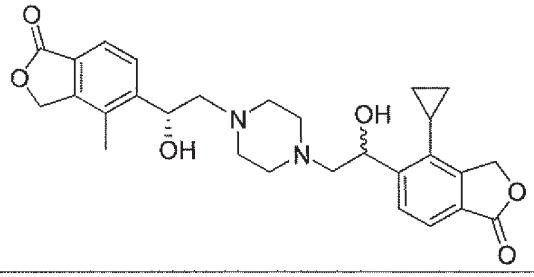
Isomer B: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ ppm 7.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.64 (q, 2H), 7.60 (dd, J=7.75 Hz, 0.75 Hz, 1H), 5.35 (d. J=4Hz ,2H), 5.01-5.03 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 2.31-2.55 (m, 12H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: M+1= 439.

The following table contains additional examples which were prepared in a manner similar to that which has been described in the examples above using intermediates that are either known or for which the syntheses have been described above. Stereochemistry is as shown where indicated. In some cases the products were prepared as mixtures of isomers, which in some instances were separated.

TABLE 1

EXAMPLE 69		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 481.$
EXAMPLE 70 Isomer A 71 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 481$

EXAMPLE 72 Isomer A 73 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467.$
EXAMPLE 74		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 471.$
EXAMPLE 75		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 471.$
EXAMPLE 76 Isomer A 77 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 519$
EXAMPLE 78		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 495$
EXAMPLE 79 Isomer A 80 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 495$

EXAMPLE 81		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 475$
EXAMPLE 82		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 483.$
EXAMPLE 83 Isomer A 84 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 493.$
EXAMPLE 85		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 453.$
EXAMPLE 86		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 479$
EXAMPLE 87 Isomer A 88 Isomer B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 493.$

Several assays may be used to measure functional inhibition of the ROMK channel by compounds of the instant invention. One primary assay that can be used is a functional $^{86}Rb^{+}$ efflux assay that measures the ability of ROMK to permeate $^{86}Rb^{+}$, in the absence or presence of test compound. Under control conditions, cells loaded with $^{86}Rb^{+}$ and incubated in Rb^{+}-free medium display a time-dependent efflux of the isotope, the rate of which depends on number of functional channels. When cells are incubated in the presence of a channel inhibitor, efflux of $^{86}Rb^{+}$ is prevented in a concentration-dependent manner, and IC_{50} values of inhibition by compounds can be accurately determined. This assay has been established with cell lines expressing either human, rat or dog ROMK channels, and can operate in 96- or 384-well format. Importantly, the human, rat, and dog $^{86}Rb^{+}$ efflux assays can be carried out in the presence of up to 100% serum allowing, therefore, an accurate estimation of the effect of protein binding on the inhibitory activity of compounds of interest. Another ROMK functional assay makes use of the ability of thallium to permeate through open ROMK channels and increase the fluorescence of a dye previously loaded into the cells. Under control conditions, cells loaded with dye and exposed to thallium-containing medium display a time-dependent increase in fluorescence, the rate of which depends on number of functional channels. When cells are incubated in the presence of a channel inhibitor, the increase in fluorescence is attenuated in a concentration-dependent manner, and IC_{50} values of inhibition by compounds can be accurately determined. This assay has been established with cell lines expressing either human, or rat ROMK channels, and operates in 384-well format. Another assay for evaluation of the compounds of the instant invention and for evaluation of mechanism of action of compounds of Formula I relies on the measurement of the electrical current that is generated as potassium permeates through the channel. For these electrophysiological experiments, three different platforms, IonWorks, QPatch, or manual patch clamp, are used, depending on the experimental protocol under consideration. IonWorks operates in a 384-well format and allows accurate determination of IC_{50} values for inhibitors. Examples of compounds of the present invention (listed above) all had potencies of at least 1 μM or lower in one or more of the three assays described herein.

$^{86}Rb^{+}$ Efflux Assay

Cell Culture Conditions- CHO-DHFR- cells stably expressing hROMK1 ($K_{ir}1.1$) are grown at 37°C in a 10%CO_2 humidified incubator in Iscove's Modified Dulbecco's Medium (Gibco 12440) supplemented with HT Supplement, Penicillin/Streptomycin/Glutamine, G418 (500 μg/ml) and 10% FBS. Cells are seeded in Sterile and Tissue Culture Treated Packard CulturPlate White Opaque Microplates at a concentration of 5.0E5 – 7.0E5 cells/ml - PerkinElmer 6005680 (96-well); Corning 3707 (384 well) in complete media containing 1.5 μCi/ml Rubidium-86. Cells are incubated in 37°C-10% CO_2 incubator overnight. On the day of the experiment, the media is removed and cells are washed with low K assay buffer. $^{86}Rb^{+}$ efflux is initiated after addition of assay buffer ± test compound followed by 35 min incubation at room temperature. ROMK-sensitive component of efflux is defined in the presence of 10 mM $BaCl_2$. Assay buffer is removed and transferred to a plate and cells are solubilized in the presence of SDS. Radioactivity associated with assay and cell plate is determined.

Step Protocol

1. Remove cell media and wash cells with low K assay buffer (126.9 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM Hepes/NaOH; pH 7.4)
   - 200 μl for 96-well plate; 70 μl for 384-well plate
2. Add assay buffer (121.5 mM NaCl, 10 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM Hepes/NaOH; pH 7.4) ± test compound to cells
   - 100 μl for 96-well plate; 50 μl for 384-well plate
3. Incubate at ambient temperature (22-24°C) for 35 min
4. Remove assay buffer add it to a 96- or 384-well plate containing Microscint-20
   - 96-well Plate: 100 μl buffer, 170 μl MicroScint 20 (for TopCount)
   - 384-well plate: 20 μl buffer, 50 μl Optiphiase (for MicroLux)
5. Completely remove remaining assay buffer from cell plate
6. Solubilize cells with 1% SDS; than add MicroScint or Optiphase
   - 96-well Plate: 30 μl SDS, 170 μl MicroScint 20 (for TopCount)
   - 384-well plate: 20 μl SDS, 50 μl Optiphiase (for MicroLux)
7. Seal both cell and supernatant plates and count

Data Calculation- Radioactivity associated with the assay plate is normalized to the total radioactivity (assay + cell plates) to provide % efflux, under each condition. % efflux in the presence of 10 mM $BaCl_2$ is subtracted from each experimental point to provide the ROMK-sensitive component of $^{86}Rb^{+}$ efflux. In the absence of test compound, this number corresponds to 100% control efflux. IC_{50} values represent the concentration of compound that inhibits 50% of ROMK efflux. Normally, a control compound is included to support that the assay is giving consistent results compared to previous measurements, although the control is not required to obtain the results for the test compounds. The control can be any compound of Formula I of the

present invention, preferably with an IC_{50} potency of less than 1 μM in this assay. Alternatively, the control could be another compound (outside the scope of Formula I) that has an IC_{50} potency in this assay of less than 1 μM. Representative examples of data collected for compounds of the present invention using the $^{86}Rb^{+}$ Efflux Assay are shown in the Table 2 below.

TABLE 2

EXAMPLE #	$^{86}Rb^{+}$ Efflux Assay IC_{50} (μM)
2A	0.068
2B	0.171
2C	0.107
5	0.088
12	0.046
20	0.036
22 (isomer 2)	0.042
24	0.130
52	0.370
55	0.047

Thallium Flux Assay

Cell Culture Conditions- HEK293 cells stably expressing hROMK ($hK_{ir}1.1$) are grown at 37°C in a 10%CO_2 humidified incubator in complete growth media: Dulbecco's Modified Eagle Medium supplemented with non-essential amino acids, Penicillin/Streptomycin/Glutamine, G418 and FBS. At >80% confluency, aspirate the media from the flask and rinse with 10 ml Calcium/Magnesium-free PBS. Add 5 ml of 1X trypsin (prepared in Ca/Mg Free PBS) to T-225 flask and return flask to 37°C/CO_2 incubator for 2-3 minutes. To dislodge the cell, gently bang the side of the flask with your hand. Triturate the cells completely and then transfer the cells to 25 ml complete media. Centrifuge at 1,500 rpm for 6 min followed by resuspension in complete growth media and determine cell concentration. For typical re-seeding, 4E6 cells/T-225 flask will attain >80% confluency in 4 days. Under ideal growth conditions and appropriate tissue culture practices, this cell line is stable for 40-45 passages.

FluxOR Kit Components (Invitrogen F10017)

- FluxOR™ Reagent (Component A)
- FluxOR™ Assay Buffer (Component B) - 10X Concentrate
- PowerLoad™ Concentrate (Component C) - 100X Concentrate
- Probenecid (Component D) – Lyophilized sample is kept at -20°C. Water soluble, 100X after solubilization in 1 ml water. Store at 4°C.

- FluxOR™ Chloride-free Buffer (Component E) - 5X Concentrate
- Potassium sulfate (K_2SO_4) Concentrate (Component F) - 125 mM in water. Store at 4°C.
- Thallium sulfate (Tl_2SO_4) Concentrate (Component G) - 50 mM in water. Store at 4°C
- DMSO (dimethyl sulfoxide, Component H) – 1 ml (100%)

Reagent preparation-

FluxOR Working Solutions

- 1000X FluxOR™ Reagent: Reconstitute a vial of component A in 100 µl DMSO; Mix well; Store 10 µl aliquots at -20°C
- 1X FluxOR™ Assay Buffer: Dilute Component B 10-fold with water; Adjust pH to 7.4 with Hepes/NaOH; Filter and store at 4°C
- Probenecid/Assay Buffer: 100 ml of 1X FluxOR™ Assay Buffer; 1 ml of reconstituted component D; Store at 4°C
- Loading Buffer (per microplate): 10 µl 1000X FluxOR™ Reagent; 100 µl component C; 10 ml Probenecid/Assay Buffer
- Compound Buffer (per microplate): 20 ml Probenecid/Assay Buffer; 0.3 mM ouabain (10 mM ouabain in water can be stored in amber bottle/aluminum foil at room temperature); Test compound
- 1X FluxOR™Chloride-Free Buffer: Prepare 1X working solution in water. Can be stored at room temperature
- Stimulant Buffer (prepared at 5X final concentration in 1X FluxOR™Chloride-Free Buffer): 7.5 mM Thallium sulfate and 0.75 mM Potassium sulfate (to give a final assay concentration of 3 mM Thallium/ 0.3 mM Potassium). Store at 4°C when not in use. If kept sterile, this solution is good for months.

Assay protocol- The ROMK channel functional thallium flux assay is performed in 384 wells, using the FLIPR-Tetra instrument. HEK-hKir1.1 cells are seeded in Poly-D-Lysine microplates and kept in a 37°C-10%CO_2 incubator overnight. On the day of the experiment, the growth media is replaced with the FluxOR™ reagent loading buffer and incubated, protected from light, at ambient temperature (23-25°C) for 90 min. The loading buffer is replaced with assay buffer ± test compound followed by 30 min incubation at ambient temperature, where the Thallium/Potassium stimulant is added to the microplate.

Step Protocol

1. Seed HEK-hKir1.1 cells (50 µl at 20,000 cells/well) in 384-well PDL coated Microplates
2. Allow cells to adhere overnight in humidified 37°C/10%CO_2 incubator
3. Completely remove cell growth media from microplate and replace with 25 µl loading buffer
4. Incubate Microplate at room temperature, protected form light, for 90 min
5. Remove loading buffer and replace with 25 µl 1x Assay Buffer ± test compound.
6. Incubate microplate at room temperature, protected form light, for 30 min

7. At FLIPR-Tetra 384: Add stimulant (Thallium/Potassium) solution to microplate and monitor fluorescence. Excitation = 400 nm, Emission = 460 & 580 nm. Collect data for ~ 10 min.

Data Calculation- The fluorescence intensity of wells containing 3 μM of a standard control ROMK inhibitor of the present invention is used to define the ROMK-sensitive component of thallium flux. Fluorescence in the presence of test compounds is normalized to control values to provide % fluorescence change. IC_{50} values represent the concentration of compound that inhibits 50% of the ROMK thallium flux signal.

Assay Standard- Normally, a control compound is included to support that the assay is giving consistent results compared to previous measurements, although the control is not required to obtain the results for the test compounds. The control can be any compound of Formula I of the present invention, preferably with an IC_{50} potency of less than 1 μM in this assay. Alternatively, the control could be another compound (outside the scope of Formula I) that has an IC_{50} potency in this assay of less than 1 μM.

Representative examples of data collected for compounds of the present invention using the Thallium Flux Assay are shown in the Table 3 below.

TABLE 3

EXAMPLE #	Thallium Flux Assay IC_{50} (μM)
2A	0.006
2B	0.029
2C	0.011
5	0.013
12	0.006
20	0.007
22 (isomer 2)	0.018
24	0.026
52	0.086
55	0.015

Electrophysiology Assay

Block of Kir1.1 (ROMK1) currents was examined by whole cell voltage clamp (Hamill et. al. Pfluegers Archives 391:85-100 (1981)) using the IonWorks Quattro automated electrophysiology platform (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Chinese hamster ovary cells stably expressing Kir1.1 channels were maintained in T-75 flasks in cell culture media in a humidified 10% CO_2 incubator at 37 °C. Prior to an experiment, Kir1.1 expression was induced by overnight incubation with 1 mM sodium butyrate. On the day of the experiment, cells were dissociated

with 2.5 ml of Versene (Invitrogen 15040-066) for approximately 6 min at 37 °C and suspended in 10 ml of bath solution containing (in mM): 150 NaCl, 10 KCl, 2.7 $CaCl_2$, 0.5 $MgCl_2$, 5 HEPES, pH 7.4. After centrifugation, the cell pellet was resuspended in approximately 4.0 ml of bath solution and placed in the IonWorks instrument. The intracellular solution consisted of (in mM): 80 K gluconate, 40 KCl, 20 KF, 3.2 $MgCl_2$, 3 EGTA, 5 Hepes, pH 7.4. Electrical access to the cytoplasm was achieved by perforation in 0.13 mg/ml amphotericin B for 4 min. Amphotericin B (Sigma A-4888) was prepared as a 40 mg/ml solution in DMSO. Voltage protocols and current recordings were performed using the IonWorks HT software/hardware system. Currents were sampled at 1 kHz. No correction for liquid junction potentials was used. The test pulse, consisting of a 100 ms step to 0 mV from a holding potential of -70 mV, followed by a 100 ms voltage ramp from -70 mV to +70 mV, was applied before and after a 6 min compound incubation period. Test compounds were prepared by diluting DMSO stock solutions into the bath solution at 3x the final concentration and placed in the instrument in 96-well polypropylene plates. Current amplitudes were measured using the IonWorks software. To assess compound potency, the fractional block during the voltage step to 0 mV was calculated in Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA), and dose-response curves were fitted with Igor Pro 4.0 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR). Normally, a control compound is included to support that the assay is giving consistent results compared to previous measurements, although the control is not required to obtain the results for the test compounds. The control can be any compound of Formula I of the present invention, preferably with an IC_{50} potency of less than 1 μM in this assay. Alternatively, the control could be another compound (outside the scope of Formula I) that has an IC_{50} potency in this assay of less than 1 μM.

Representative examples of data collected for compounds of the present invention using the ROMK electrophysiology assay titrations are shown in the Table 4 below.

TABLE 4

EXAMPLE #	ROMK Electrophysiology Assay IC_{50} (μM)
2A	0.009
2B	0.012
2C	0.010
5	0.007
12	0.013
20	0.014
22 (isomer 2)	0.015
52	0.036
55	0.023

Rat Diuresis Assay

Experimental protocols for evaluating diuretic efficacy of compounds of the present invention in Sprague-Dawley (SD) rats:

1. Adult male SD rats are acclimated to single housing in metabolism cages for at least three (3) days before their use in the diuresis screen. Rats have at lib access to food and water.
2. For most studies the procedure will be to remove food hoppers and water bottles from the metabolic cages 1-2h before the start of the diuresis screen. Rats will be dosed with compound (see below) and 30 minutes later dosed with water or saline orally at 18 mL/kg to induce voiding and placed in the metabolic cage where urine is collected over the next 4 hours.

For selected studies an overnight fast may be necessary if saline/water loads larger than those described above are required. For these studies a saline or water dose of up to 27 mL/kg will be given.

3. Following the fasting period (usually 1-2 hours but sometimes overnight), animals are removed from the metabolism cages and temporarily housed in shoebox cages for dosing. Compound or vehicle is dosed in 70% PEG200 or Imwitor:Tween (depending on the physical properties of the compound) at 1 mL/Kg PO.
4. The 30 min time period between compound dosing and water/saline loading may be modified depending on the bioavailability of the compound being tested.
5. Urine is collected from each animal for up to 4hrs at room temperature.
6. The urine volume collected from each animal is measured and recorded. Urine is centrifuged, aliquoted and frozen (-20°C) until analyzed.
7. Blood (150-200μL) can be obtained from treated animals by jugular vein bleed for compound plasma exposure levels.

Note: Rats can be re-tested with additional compounds after 1 week of recovery while housed in metabolism cages. Data = Mean/sem. Data analyzed by one way ANOVA and Dunnett's comparison of treatments to vehicle. The known diuretic, hydrochlorothiazide, dosed PO at 10 or 25 mg/kg, can be used as a positive control in this model.

Example No.'s 2A, 2C, 31 (mixture of 4 isomers), 34, 52A, 52B, 57A and 65A were tested using the SD rat diuresis model. The results showed a range from about 2 to about 9-fold change, i.e., increase, in urine volume relative to the vehicle control group based on a PO dose of either 1 mg/kg or 3 mg/kg.

Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) Assay

The spontaneously hypertensive rat (SHR) exhibits age-dependent hypertension that does not require administration of exogenous agents to elevate blood pressure nor does it require the use of a high salt diet to elevate blood pressure. Thus it resembles human essential hypertension

and provides an opportunity to assess the dose-dependence of novel agents for their ability to lower blood pressure.

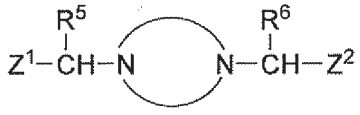
Experimental protocols for evaluating blood pressure lowering efficacy of compounds of the present invention in spontaneuously hypertensive rats (SHR):

Spontaneously hypertensive rats (SHR, male, 6 months, Charles River) were implanted with DSI TA11PA-C40 telemetry device (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) under isoflurane or ketamine/metomidine anesthesia. The telemetry unit catheter was inserted into the descending aorta via the femoral artery and the telemetry device was implanted subcutaneously in the left flank area. Animals were allowed to recover from surgery for 14 days before the start of any studies. Blood pressure, heart rate, and activity signals from conscious, freely moving rats were recorded continuously for 30 seconds every 10 minutes. HCTZ (25 mg/kg/day, PO) was included as a reference diuretic at a dose giving approximately maximal efficacy in SHR. The blood pressure lowering efficacy of compounds of the present invention compared to vehicle control was evaluated following a single oral gavage each day for a typical duration of three to fourteen days. Data were collected as hourly averages, and changes in blood pressure were calculated by subtracting vehicle control baseline data on an hourly basis. Example numbers 2A, 52A, 52B, 57A, 58A, 58B, 60A, 65A, and 65B were evaluated at PO, QD doses of either 3 mg/kg or 10 mg/kg and resulted in typical reductions in daily (24 h) mean systolic blood pressure ranging from 8 mmHg to 32 mmHg by the last day of the studies.

While the invention has been described with reference to certain particular embodiments thereof, numerous alternative embodiments will be apparent to those skilled in the art from the teachings described herein. Recitation or depiction of a specific compound in the claims (i.e., a species) without a specific stereoconfiguration designation, or with such a designation for less than all chiral centers, is intended to encompass the racemate, racemic mixtures, each individual enantiomer, a diastereoisomeric mixture and each individual diastereomer of the compound where such forms are possible due to the presence of one or more asymmetric centers. All patents, patent applications and publications cited herein are incorporated by reference in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having structural Formula I:

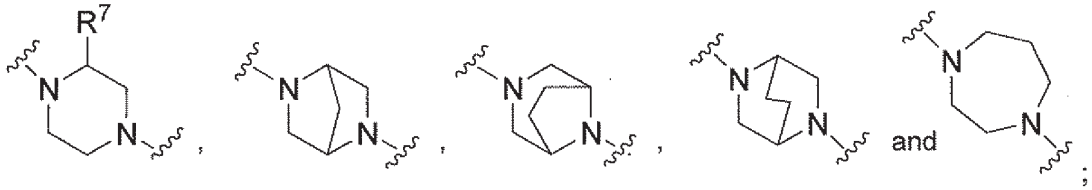


I

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

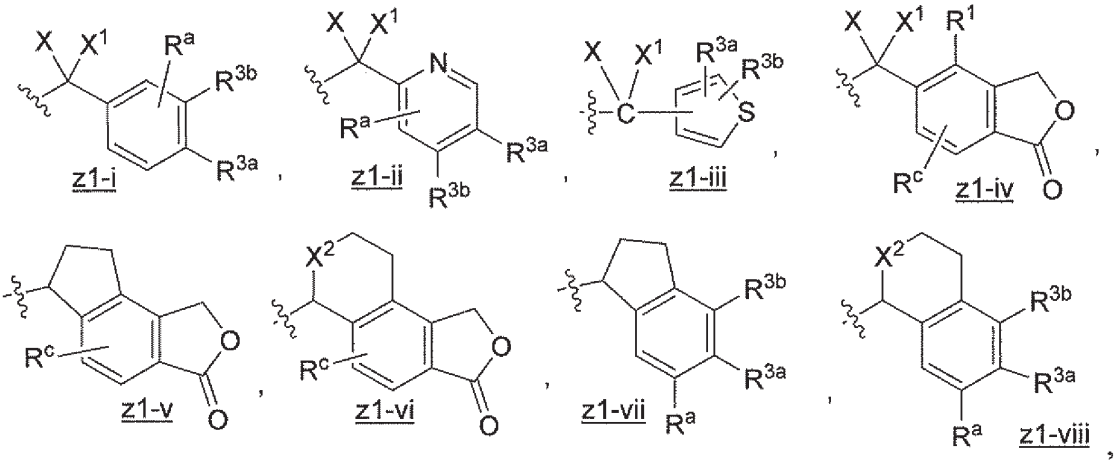


represents a heterocyclic ring selected from the group consisting of:

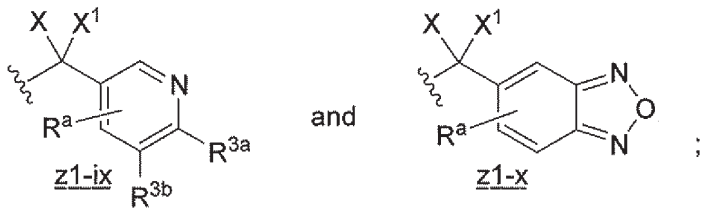


; and

Z^1 is selected from the group consisting of:

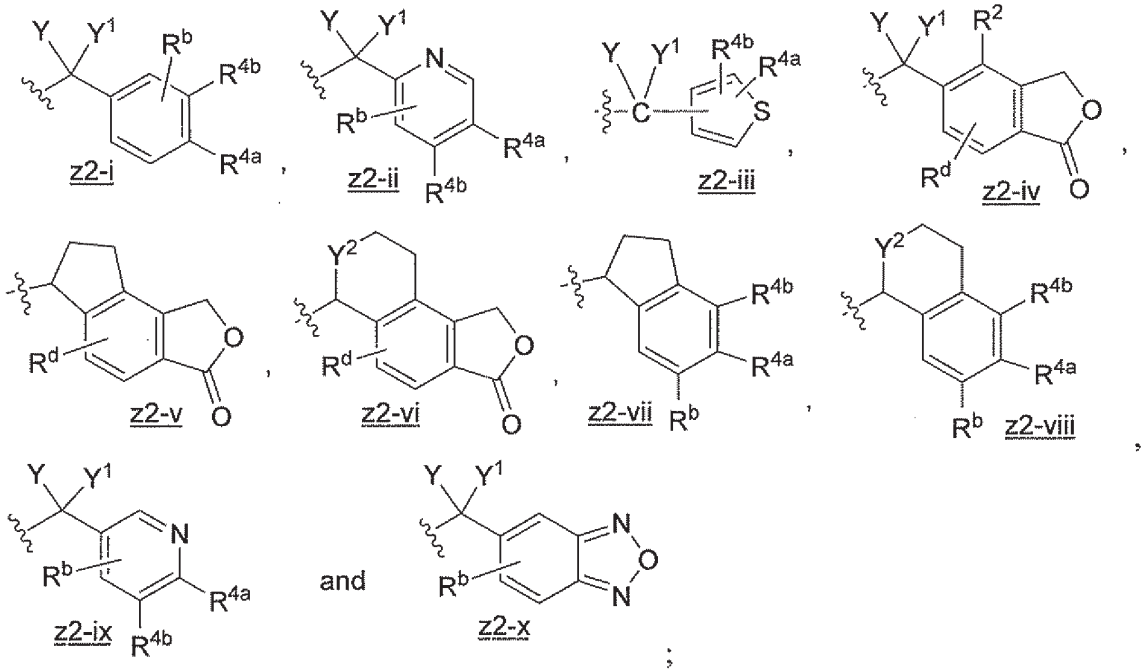


z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-v, z1-vi, z1-vii, z1-viii,



z1-ix and z1-x;

Z^2 is selected from the group consisting of:



;

X is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2, and $-CH_3$;

Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2, and $-CH_3$;

X^1 and Y^1 are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$;

X^2 and Y^2 are each –O- ;

provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent;

and further provided that when neither X^2 nor Y^2 is present, then at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo;

R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of -H, -halo, -C_3-C_6cycloalkyl, $-OR^8$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-(CH_2)_nOR^8$ and C_1-C_6alkyl optionally substituted with 1-3 of -F;

one of R^{3a} and R^{3b} is selected from the group consisting of -CN and $-NO_2$ and the other is R^e;

one of R^{4a} and R^{4b} is selected from the group consisting of -CN and $-NO_2$ and the other is R^f;

R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of -H, -C_{1-6} alkyl, -C_{3-6} cycloalkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and $-CH_2OH$;

R^7 is selected from the group consisting of –H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and $-CH_2OH$;

R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C_{1-6} alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C_{3-6} cycloalkyl, (e) -OC_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) $–OR^8$, (g) -CO_2C_{1-6}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) $-(CH_2)_nOR^8$, (i) $-SR^8$, (j) $-SOR^8$, (k) $-SO_2R^8$, (l) $–NHCOR^8$ and (m) $-NHSO_2R^8$;

Rc and **Rd** are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C_{1-6} alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C_{3-6} cycloalkyl, (e) -OC_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) –OR^8, (g) -CO_2C_{1-6}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) -$(CH_2)_nOR^8$, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO_2R^8, (l) –$NHCOR^8$ and (m) -$NHSO_2R^8$;

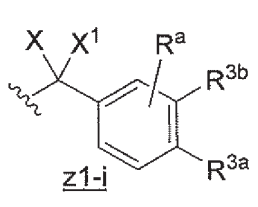
Re and **Rf** are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) halo, (c) -C_{1-6} alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (d) -C_{3-6} cycloalkyl, (e) -OC_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) –OR^8, (g) -CO_2C_{1-6}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (h) -$(CH_2)_nOR^8$, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO_2R^8, (l) –$NHCOR^8$ and (m) -$NHSO_2R^8$;

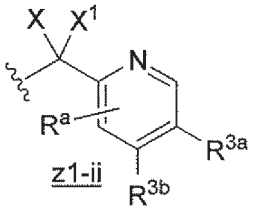
n is an integer selected from 1, 2 and 3; and

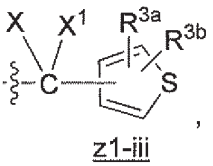
R^8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of -H, -C_{3-6}cycloalkyl and -C_{1-6}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F.

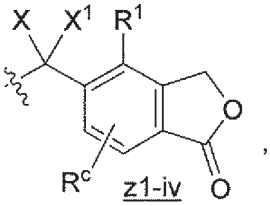
2. The compound of claim 1 wherein at least one of X, Y, X^2 and Y^2 is present, and when neither X^2 nor Y^2 is present, then at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

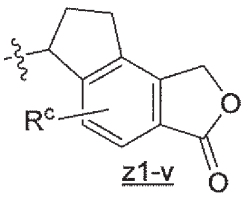
3. The compound of claim 1 wherein **Z^1** is selected from the group consisting of:

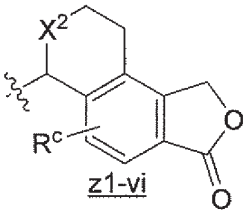

z1-i ,

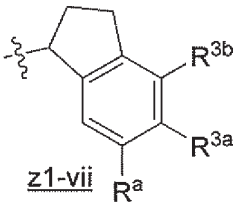

z1-ii ,

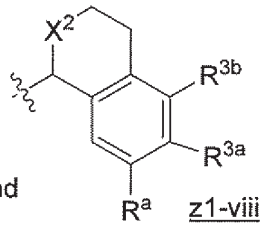

z1-iii ,


z1-iv ,

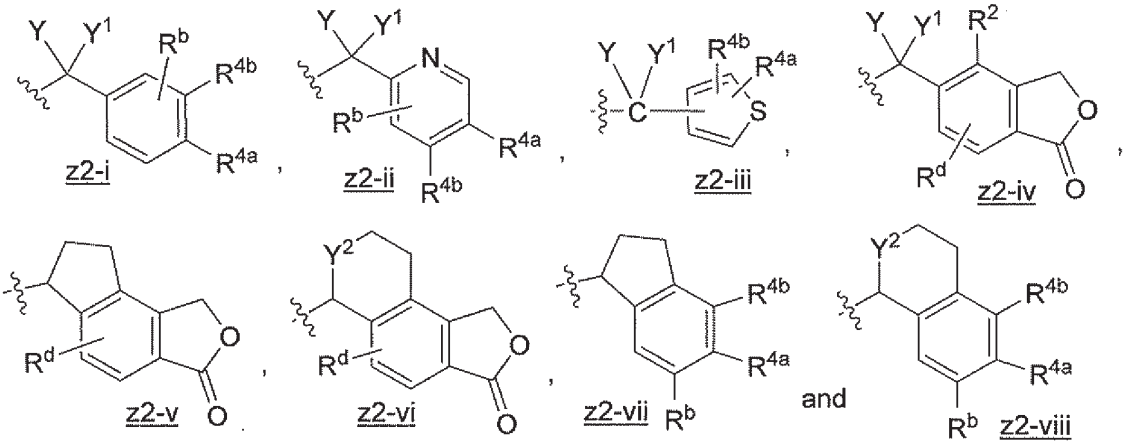

z1-v ,


z1-vi ,


z1-vii and


z1-viii ;

Z^2 is selected from the group consisting of:



;

X is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2, and $-CH_3$;

Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2, and $-CH_3$;

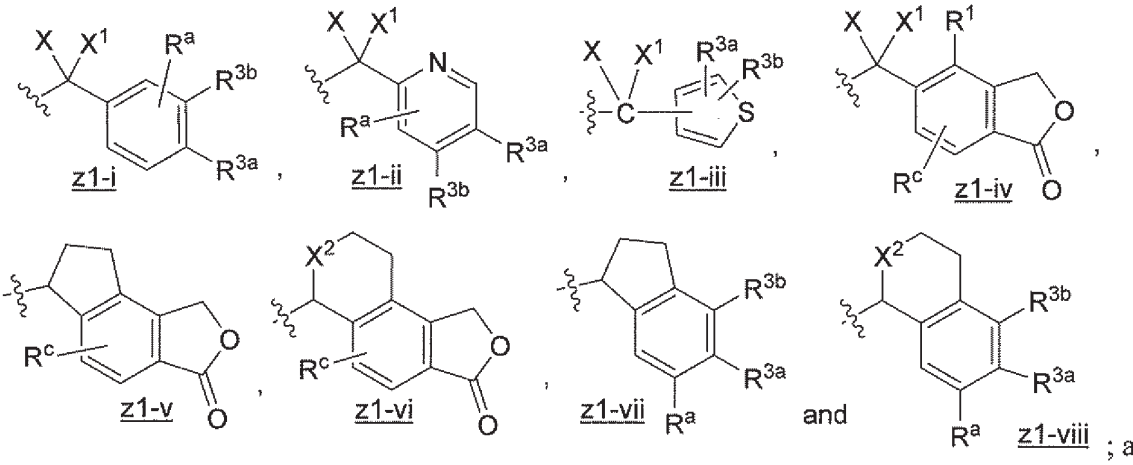
X^1 and Y^1 are each independently selected from the group consisting of -H and $-CH_3$; and

X^2 and Y^2 are each –O- ;

provided that when X is oxo then X^1 is absent and when Y is oxo then Y^1 is absent;

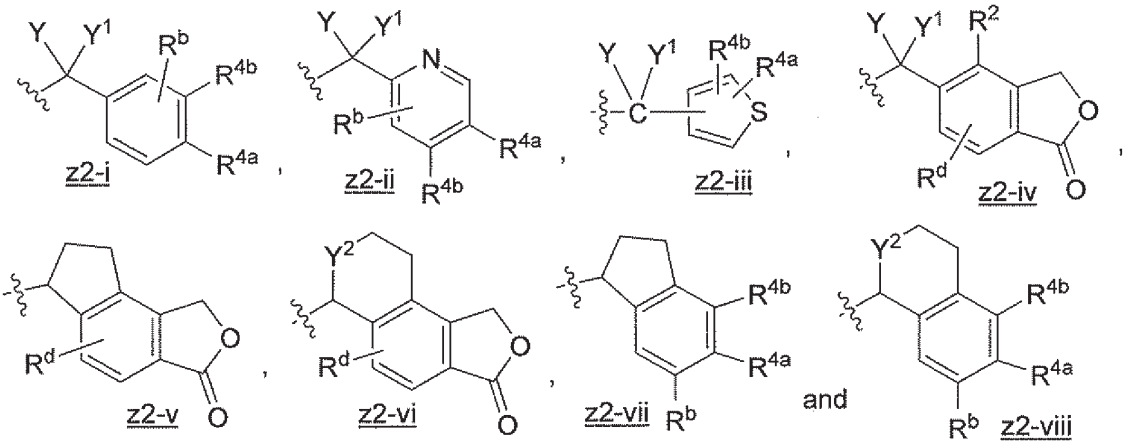
and further provided that at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. The compound of claim 2 wherein wherein Z^1 is selected from the group consisting of:



; and

Z^2 is selected from the group consisting of:

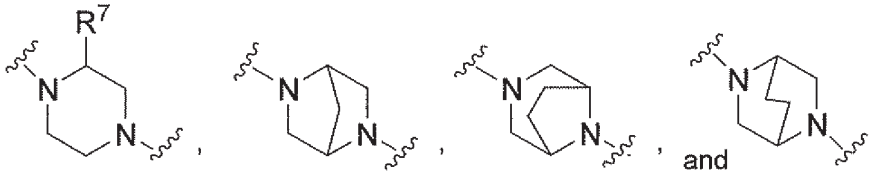


and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. The compound of claim 3 wherein



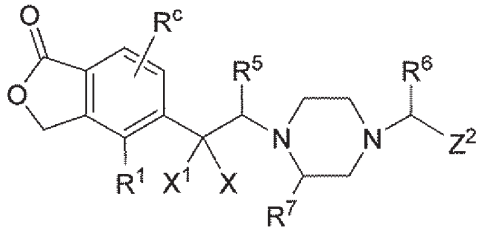
is selected from the group consisting of



and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The compound of claim 5 wherein Z^1 is z1-iv and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. The compound of claim 3 having a structural Formula VIII:



VIII

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. The compound of claim 7 wherein X and Y are each independently selected from -H, -OH, -F and $-CH_3$ provided that at least one of X and Y is selected from -OH and –F, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The compound of claim 8 wherein Z^2 is selected from the group consisting of z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v and z2-vi, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound of claim 9 wherein R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -C_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, (f) cyclopropyl, (g) -OC_{1-3}alkyl optionally substituted with 1-3 of -F, and (h) -$(CH_2)_{1-3}$ alkyl-OH, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

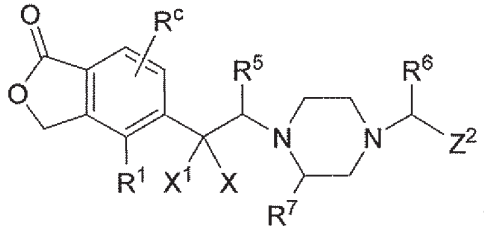
11. The compound of claim 10 wherein one of R^{4a} and R^{4b} is -CN and the other is R^f, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. The compound of claim 11 wherein R^f is selected from the group consisting of -H, -CH_3, -OCH_3 and –F, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The compound of claim 12 wherein R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of -H and -CH_3, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

14 The compound of claim 13 wherein R^c and R^d are each independently selected from the group consisting of -H, -CH_3 and -OCH_3 and R^b is selected from the group consisting of –H, -CH_3 and –F, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15. The compound of claim 1 having a structural Formula VIII:



VIII

and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

Z^2 is selected from z2-vi and z2-viii,

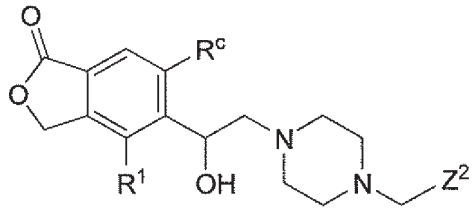
X is selected from the group consisting of -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2, and -CH_3 and

X^1 is selected from the group consisting of -H and -CH_3; or

Z^2 is selected from z2-ix and z2-x, and

at least one of X and Y is selected from the group consisting of -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F and oxo and the other is selected from -H, -OH, -OC_{1-3}alkyl, -F, oxo, NH_2 and -CH_3.

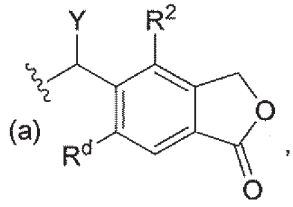
16. The compound of claim 3 having structural Formula VIIIa:



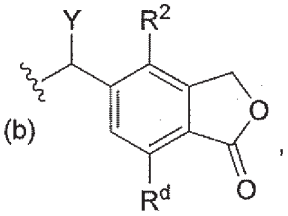
VIIIa

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

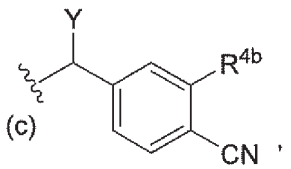
R^1 is selected from the group consisting of –H, -CH_3 and -OCH_3; R^c is selected from the group consisting of -H and -CH_3; Z^2 is selected from the group consisting of



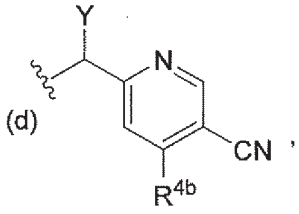
(a),



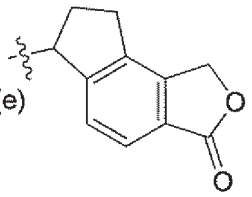
(b),



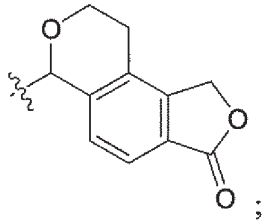
(c),



(d),



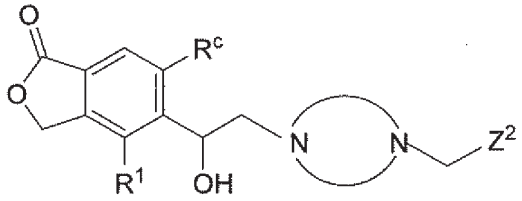
(e) and



(f);

Y is selected from the group consisting of -H, -OH, -F and -CH_3; R^2 is selected from the group consisting of -H, -CH_3 and -OCH_3; R^d is selected from the group consisting of -H and -CH_3; and R^{4b} is selected from the group consisting of -H, -OCH_3 and -F.

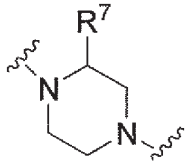
17. The compound of claim 3 having structural Formula X



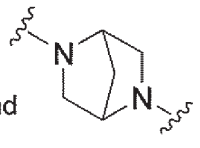
and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:



is selected from



and



;

R^1 is selected from –H and –CH_3;

R^c is selected from –H and –CH_3; and

Z^2 is selected from z2-ii, z2-iv, z2-v and z2-vi.

18. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:

6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*S*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(6-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one);

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-chloro-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis[4-(methyloxy)-2-benzofuran-1(3*H*)-one];

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[(2-methylpiperazine-1,4-diyl)bis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[1,4-diazepane-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[Piperazine-1,4-diylbis(1-fluorethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;)

5-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-((1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-[2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-(methyloxy)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(1-(ethyloxy)-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(1-fluoro-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-one;

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethy2-(methyloxy)-4-oxiran-2-ylbenzonitrile;

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

5,5'-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-3,8-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

6-fluoro-3-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-methylbenzonitrile;

5-chloro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

5-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-3-methyl-2-(methyloxy)benzonitrile;

2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)benzonitrile;

4-(2-{4-[2-fluoro-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(2-{4-[2-(ethyloxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}propyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

5-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

4-(1-fluoro-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanone;

1-(4-nitrophenyl)-2-{4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}ethanol;

1-[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-4-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine

2,2'-piperazine-1,4-diylbis[1-(4-nitrophenyl)ethanol];

1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrophenyl)ethyl]piperazine;

1,1'-(piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis(3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile);

1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-5-carbonitrile;

1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-5-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile;

1,1'-(Piperazine-1,4-diyldimethanediyl)bis[7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile];

1-({4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-7-(methyloxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochromene-6-carbonitrile;

6-(1-Hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methoxypyridine-3-carbonitrile;

5-({4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}acetyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-methylethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-fluoro-1-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-4-carbonitrile;

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl-1,1-dimethylethyl)-2-(methyloxy)benzonitrile;

6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl) pyridine-3-carbonitrile;

6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methylpyridine-3-carbonitrile;

6-(1-Hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-5-methylpyridine-3-carbonitrile;

6-[1-Hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-2-methyl-pyridine-3-carbonitrile;

5-Chloro-6-[1-hydroxy-2-[4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]pyridine-3-carbonitrile;

4-[1-Hydroxy-2-[4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-3*H*-isobenzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]benzonitrile;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(7-fluoro-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl)-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

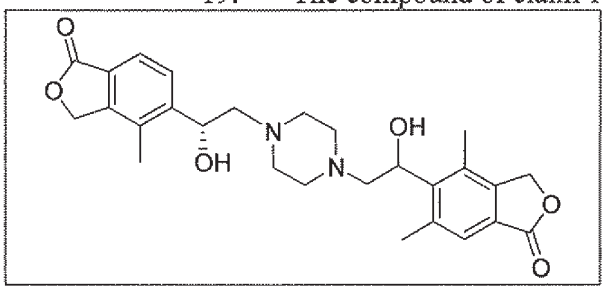
5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

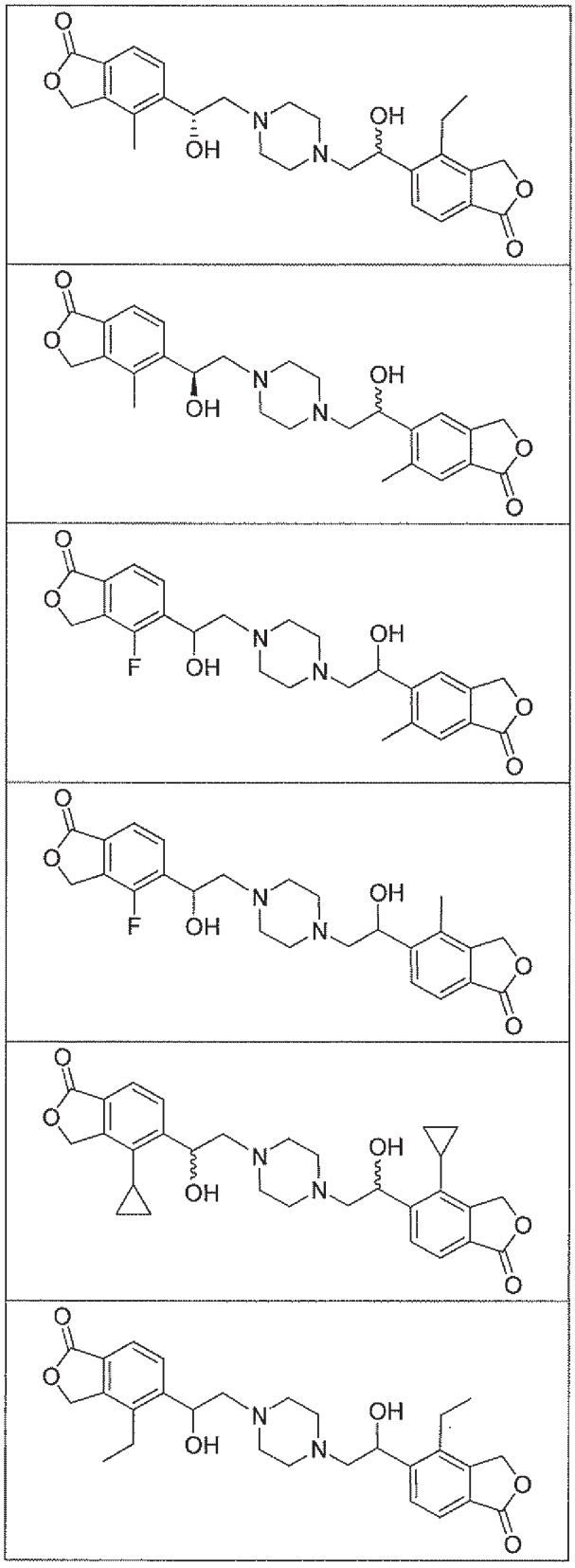
5-[(1*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2-hydroxyethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

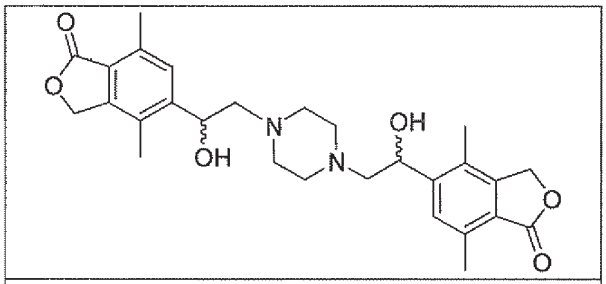
5-[(1*R*)-2-{4-[(2*R*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2-hydroxyethyl]piperazin-1-yl}-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

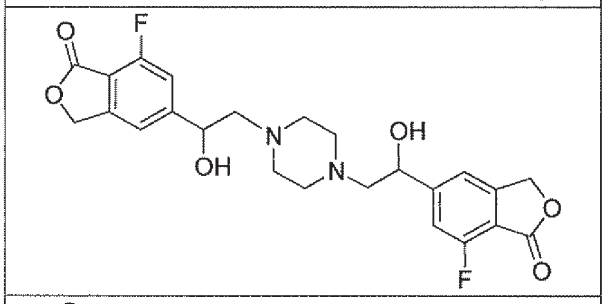
and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

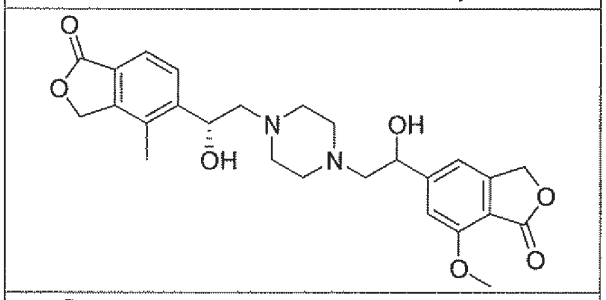
19. The compound of claim 1 selected from the group consisting of

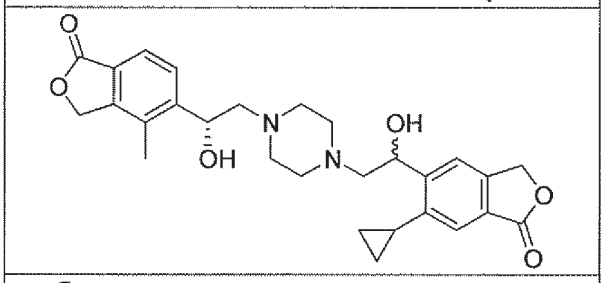


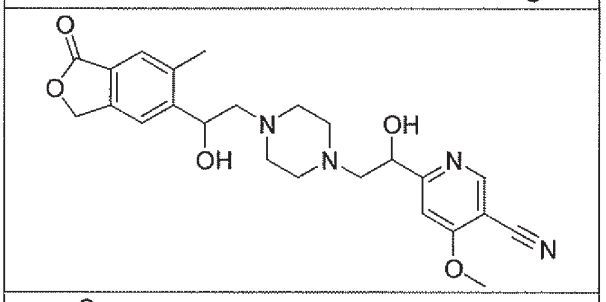


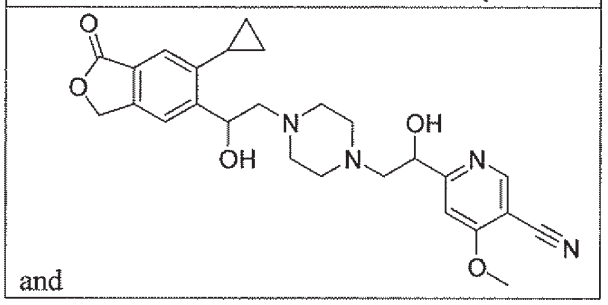




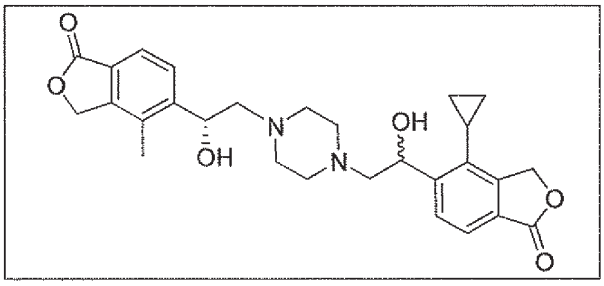








and



and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:

(6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-*f*]isochromen-3(6*H*)-one;

(6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-8,9-dihydro-1*H*-furo[3,4-f]isochromen-3(6*H*)-one;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*R*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5,5'-{piperazine-1,4-diylbis[(1*S*)-1-hydroxyethane-2,1-diyl]}bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5,5'-[piperazine-1,4-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(6-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

5-((1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

5-((1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;

6-({4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,6,7,8-tetrahydro-3*H*-indeno[4,5-c]furan-3-one;

5,5'-[2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diylbis(1-hydroxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one);

6-[(1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile

6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methoxypyridine-3-carbonitrile;

6-[(1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]pyridine-3-carbonitrile;

6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]pyridine-3-carbonitrile;

6-[(1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methylpyridine-3-carbonitrile;
6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methylpyridine-3-carbonitrile;
6-[(1*S*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-2-methylpyridine-3-carbonitrile;
6-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-2-methylpyridine-3-carbonitrile;
5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;
5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-{4-[(2*S*)-2-hydroxy-2-(6-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one; and
5-(1-hydroxy-2-{4-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazin-1-yl}ethyl)-4,6-dimethyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one;
and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. A pharmaceutical composition comprised of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

22. A method for inhibiting ROMK comprising administering a compound of claim 1 in a ROMK-inhibitory effective amount to a patient in need thereof.

23. A method for causing diueresis, natriuresis or both, comprising administering a compound of claim 1 in a therapeutically effective amount to a patient in need thereof.

24. A method for the treatment of hypertension, heart failure or both comprising administering a compound of claim 1 in a therapeutically effective amount to a patient in need thereof.

25. A method for the treatment or prophylaxis of one or more disorders selected from the group consisting of hepatic cirrhosis, acute and chronic kidney insufficiency, nephrotic syndrome, pulmonary arterial hypertension, cardiovascular disease, diabetes, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, stable and unstable angina pectoris, thromboses, restenosis, myocardial infarction, stroke, cardiac insufficiency, pulmonary hypertonia, atherosclerosis, ascitis, pre-eclampsia, cerebral edema, nephropathy, hypercalcemia, Dent's

disease, Meniere's disease and kidney stones comprising administering a compound of claim 1 in a therapeutically or prophylactically effective amount as appropriate, to a patient in need thereof.

5

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/032872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D307/88 C07D405/08 C07D407/08 C07D413/08 C07D487/08
C07D493/04 C07D295/135 C07D295/155 A61K31/495 A61K31/529
A61P7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 949 088 A (LEPETIT SPA) 12 February 1964 (1964-02-12) page 1, line 8 - line 38	1-25
A	EP 0 175 376 A2 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 26 March 1986 (1986-03-26) claims 1, 6	1-25
A	US 4 579 863 A (HORWELL DAVID C [GB] ET AL) 1 April 1986 (1986-04-01) column 1, line 49 - line 68	1-25

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 July 2010	03/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/032872

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	LEWIS LL ET AL: "High-throughput screening reveals a small-molecule inhibitor of the renal outer medullary potassium channel and Kir7.1" MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 76, no. 5, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 1094-1103, XP009135107 USA cited in the application figure 6 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/032872

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB 949088	A	12-02-1964	BE	618813 A1	01-10-1962
			CH	423799 A	15-11-1966
			DK	105414 C	26-09-1966
			FI	40096 B	28-06-1968
EP 0175376	A2	26-03-1986	CA	1234126 A1	15-03-1988
			DE	3582382 D1	08-05-1991
			HU	41760 A2	28-05-1987
			HU	201076 B	28-09-1990
			US	4661607 A	28-04-1987
			US	4816479 A	28-03-1989
US 4579863	A	01-04-1986	NONE		

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO MEDULAR EXTERNO RENAL

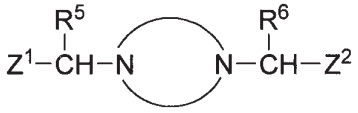
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El Canal de Potasio Medular Externo Renal (ROMK) (Kir1.1) (véase, por ejemplo, Ho, K., et al., *Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel,* Nature, 1993, **362**(6415): pág. 31-8.1, 2; y Shuck, M. E., et al., *Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-K potassium channel,* J Biol Chem, 1994, **269**(39): pág. 24261-70) es un miembro de la familia de canales de potasio rectificadores hacia dentro expresados en dos regiones del riñón: asa ascendente gruesa de Henle (TALH) y conducto colector cortical (CCD) (véase Hebert, S. C., et al., *Molecular diversity and regulation of renal potassium channels,* Physiol Rev, 2005, **85**(1): pág. 319-713). En el TALH, el ROMK participa en el reciclamiento de potasio a través de la membrana luminal, que es crítico para la función del co-transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$, la etapa determinante de la velocidad para la recaptación de sales en esta parte de la nefrona. En el CCD, el ROMK proporciona una ruta para la secreción de potasio que está estrechamente acoplada a la captación de sodio a través del canal de sodio sensible a amilorida (véase Reinalter, S. C., et al., *Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders,* Acta Physiol Scand, 2004, **181**(4): pág. 513-21; y Wang, W., *Renal potassium channels: recent developments,* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, **13**(5): pág. 549-55). Se espera que los inhibidores selectivos del canal ROMK (también denominados en este documento inhibidores de ROMK o ROMK-inhibidores) representen nuevos diuréticos para el tratamiento de la hipertensión y otras afecciones en las que el tratamiento con un diurético sería beneficioso con desventajas potencialmente reducidas (es decir, hipo- o hipercalemia, diabetes de nueva aparición, dislipidemia) sobre los agentes clínicos usados actualmente (véase Lifton, R. P., A. G. Gharavi, y D. S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension,* Cell, 2001, **104**(4): pág. 545-56). La genética humana (Ji, W., et al., *Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation,* Nat Genet, 2008, **40**(5): pág. 592-9; y Tobin, M. D., et al., *Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population,* Hypertension, 2008, **51**(6): pág. 1658-64) y la eliminación genética de ROMK en roedores (véase, Lorenz, J. N., et al., *Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome,* J Biol Chem, 2002, **277**(40): pág. 37871-80 y Lu, M., et al., *Absence of small conductance K+ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice,* J Biol Chem, 2002, **277**(40): pág. 37881-7) respaldan estas expectativas. Hasta donde sabemos, los primeros inhibidores selectivos de molécula pequeña de ROMK se describieron a partir del

trabajo realizado en la Universidad de Vanderbilt como se describe en Lewis, L.M., et al., *High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel y Kir7,1*, Mol Pharmacol, 2009, 76(5): p. 1094–1103.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de Fórmula I

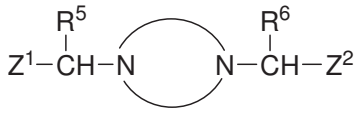


I

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de Fórmula I son inhibidores del canal ROMK (Kir1.1) y pueden actuar como diuréticos y natriuréticos y son compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia y profilaxis de enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión y afecciones resultantes de una retención excesiva de sales y agua. Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar métodos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que necesite un agente diurético y/o natriurético. Un objeto adicional es proporcionar el uso de compuestos de Fórmula I en combinación con otros agentes terapéuticamente eficaces, incluyendo otros fármacos útiles para el tratamiento de la hipertensión y de afecciones resultantes de una retención excesiva de sales y agua. La invención se refiere además a procesos para preparar compuestos de Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I. Este y otros objetos serán evidentes a partir de la descripción contenida en este documento.

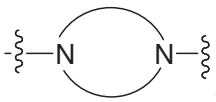
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

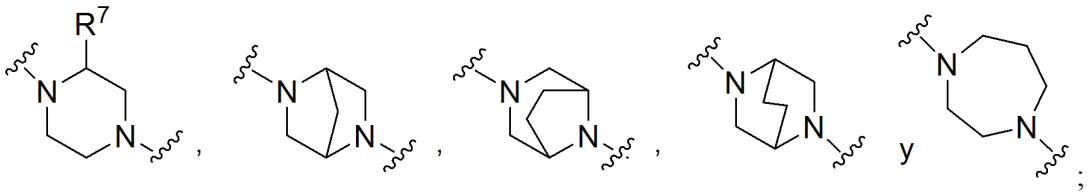
La presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula estructural I:



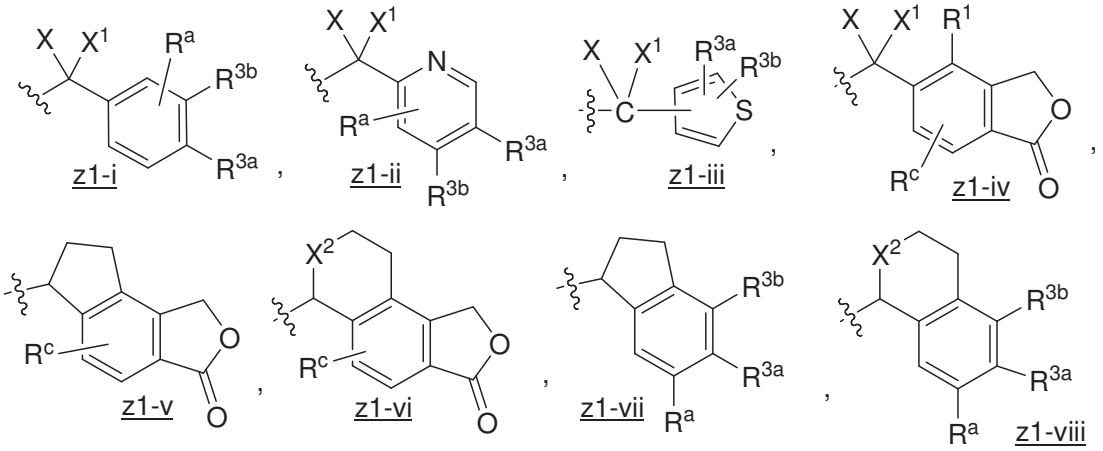
I

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

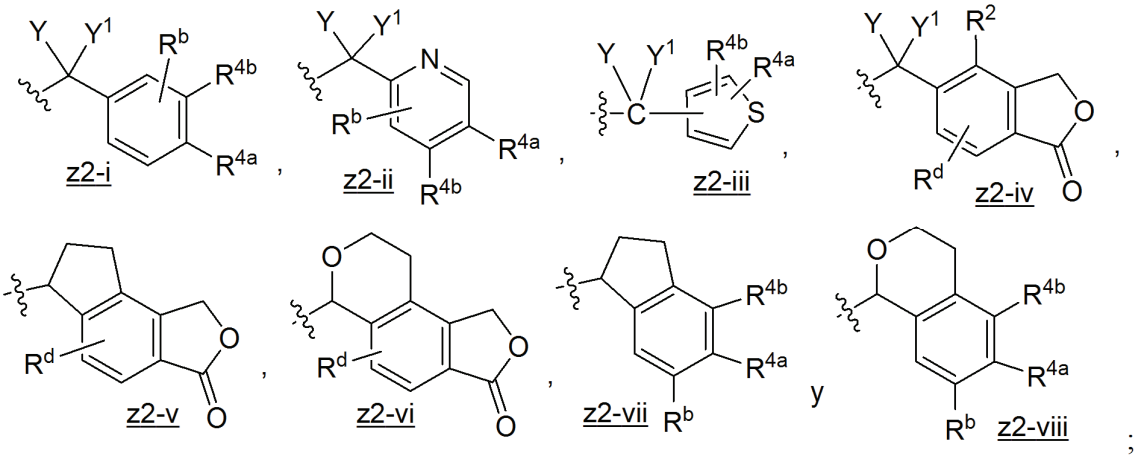
 representa un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:



X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo (=O), NH_2 y $-CH_3$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo (=O), NH_2 y $-CH_3$;

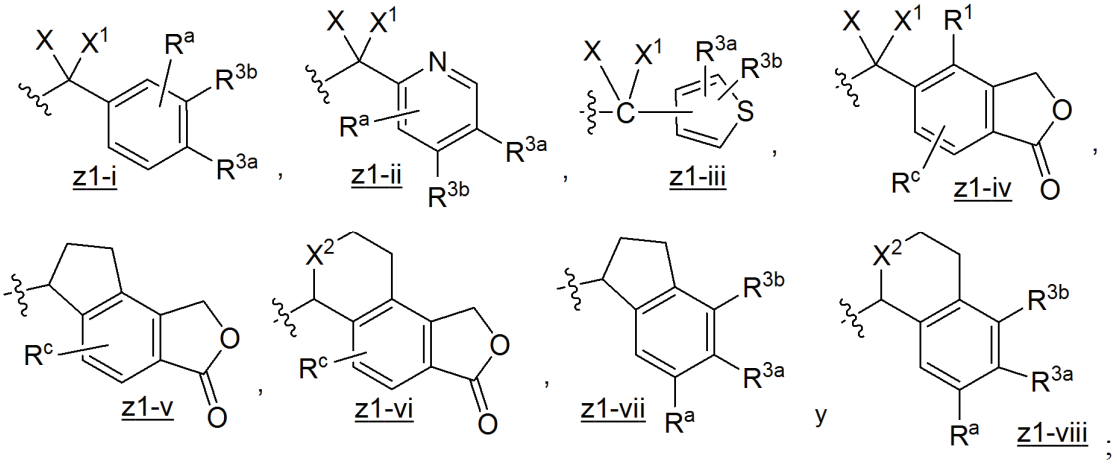
cada uno de **X^1** e **Y^1** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$;

cada uno de **X^2** e **Y^2** es –O- ;

con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 esté ausente;

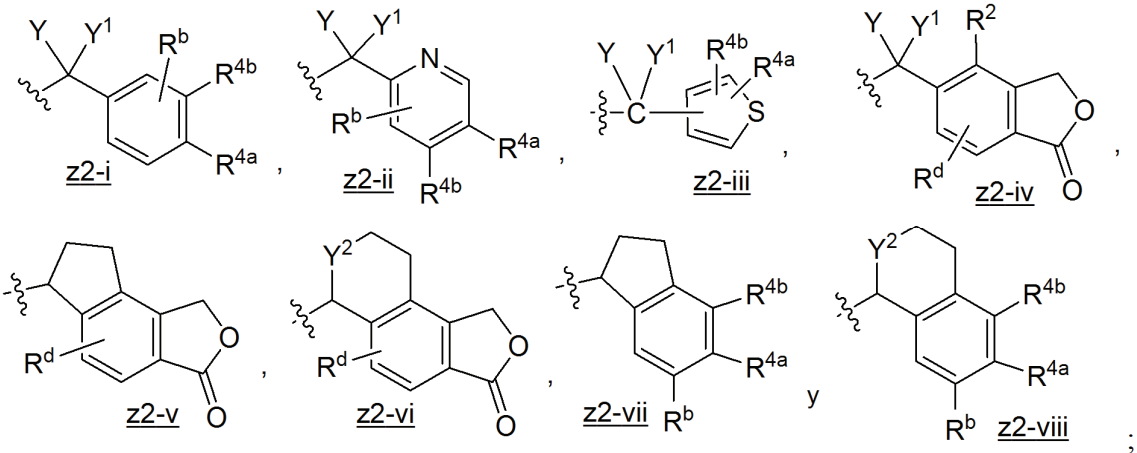
y además con la condición de que cuando ni X^2 ni Y^2 estén presentes, entonces al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo;
cada uno de **R^1 y R^2** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -halo, -cicloalquilo C_3-C_6, -OR^8, -SR^8, -SOR^8, -SO_2R^8, -$(CH_2)_nOR^8$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;
uno de **R^{3a} y R^{3b}** se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO_2 y el otro es R^e;
uno de **R^{4a}** y **R^{4b}** se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -NO_2 y el otro es R^f;
cada uno de **R^5** y **R^6** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F y -CH_2OH;
R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en –H, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F y -CH_2OH;
cada uno de **R^a** y **R^b** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo,
(c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C_{3-6},
(e) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) –$OR^{8,(g)}$ -CO_2alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -$(CH_2)_nOR^8$, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO_2R^8, (l) –$NHCOR^8$ y (m) -$NHSO_2R^8$;
cada uno de **R^c** y **R^d** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo,
(c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C_{3-6},
(e) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) –OR^8, (g) -CO_2alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -$(CH_2)_nOR^8$, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO_2R^8, (l) –$NHCOR^8$ y (m) -$NHSO_2R^8$;
cada uno de **R^e** y **R^f** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo,
(c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (d) -cicloalquilo C_{3-6},
(e) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) –OR^8, (g) -CO_2alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (h) -$(CH_2)_nOR^8$, (i) -SR^8, (j) -SOR^8, (k) -SO_2R^8, (l) –$NHCOR^8$ y (m) -$NHSO_2R^8$;
n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y
R^8 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F.

En una realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, denominados en este documento compuestos de Fórmula **Ia** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde: **Z^1** se selecciona entre el grupo que consiste en:



;

Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:



;

X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo (=O), NH_2 y $-CH_3$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo (=O), NH_2 y $-CH_3$;

cada uno de **X^1** e **Y^1** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$;

cada uno de **X^2** e **Y^2** es –O- ;

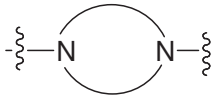
con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 esté ausente;

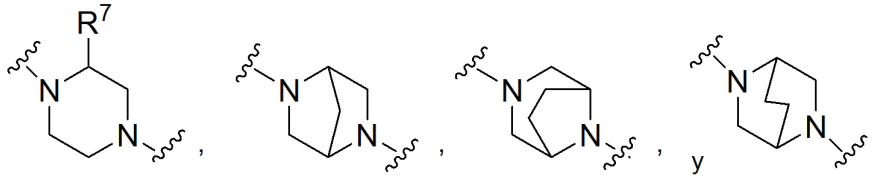
y con la condición adicional de que al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo; y todas las demás variables dentro de la Fórmula Ia (por ejemplo, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, etc) son como se definen en la Fórmula I.

Cuando ni X^2 ni Y^2 están presentes, lo que hace que al menos uno de X e Y se seleccione entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo, significa que para un compuesto que no contiene un resto que contiene X^2 (z1-vi, z1-viii) ni un resto que contiene Y^2 (z2-vi,

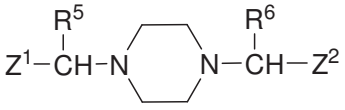
z2-viii) y que contiene al menos un resto que contiene X (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix , z1-x) o un resto que contiene Y (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), al menos uno de X e Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención compuestos de Fórmula I o de Fórmula Ia así como todas las demás fórmulas, realizaciones, clases y sub-clases descritas en este documento en las que al menos uno de X, Y, X^2 e Y^2 está presente, y cuando ni X^2 ni Y^2 están presentes, entonces al menos uno de X e Y se selecciona entre -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo. Cuando al menos uno de X, Y, X^2 e Y^2 está presente, significa que el compuesto debe contener al menos uno de un resto que contiene X (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x), un resto que contiene Y (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), un resto que contiene X^2 (z1-vi, z1-viii) o un resto que contiene Y^2 (z2-vi, z2-viii).

En una realización de esta invención están compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia en la que  se selecciona entre el grupo que consiste en

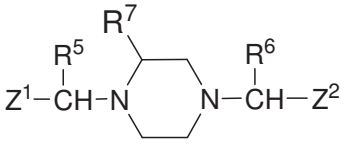


En una realización de esta invención están compuestos de Fórmula I o Ia que tienen la Fórmula estructural **II** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



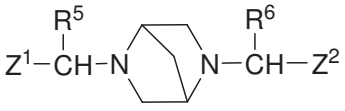
II.

En otra realización están compuestos de Fórmula I que tienen la **Fórmula estructural III** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



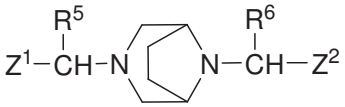
III.

En otra realización están compuestos de Fórmula I que tienen la **Fórmula estructural IV** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



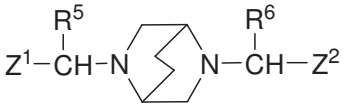
IV.

En otra realización están compuestos de Fórmula I que tienen la **Fórmula estructural V** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



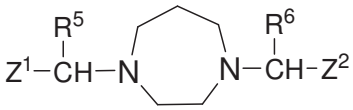
V.

En otra realización están compuestos de Fórmula I que tienen la **Fórmula estructural VI y** las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



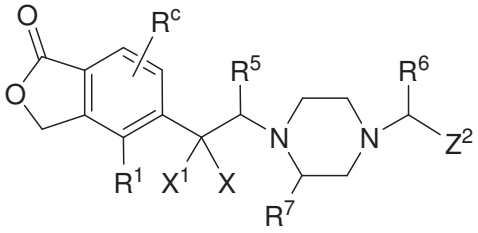
VI.

En otra realización están compuestos de Fórmula I que tienen la **Fórmula estructural VII** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



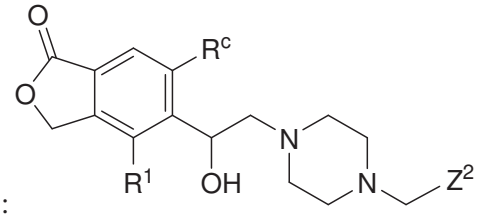
VII.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia o III que tienen la **Fórmula estructural VIII y** las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



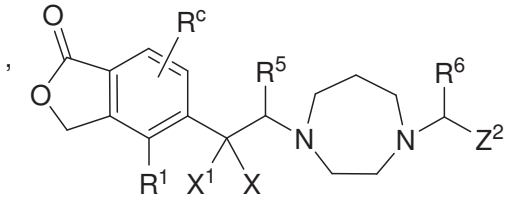
VIII

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II o III que tienen la **Fórmula estructural VIIIa** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



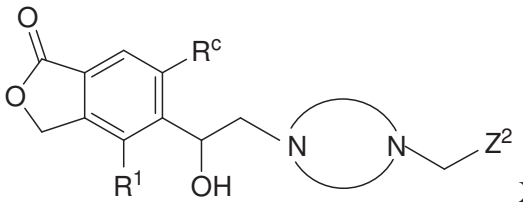
: VIIIa.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia o VII que tienen la **Fórmula estructural IX** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

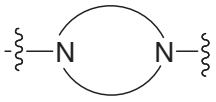


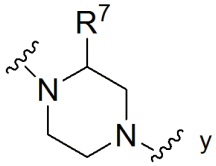
, IX.

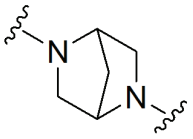
En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, III o IV que tiene la **Fórmula estructural X** y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:


X,

en la que


se selecciona entre


y


;

R^1 se selecciona entre –H y $–CH_3$;

R^c se selecciona entre –H y $–CH_3$; y

Z^2 se selecciona entre z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi.

En la **Realización A** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, o VII en las que Z^1 y Z^2 se seleccionan entre el grupo que consiste en: (a) z1-i y z2-i; (b) z1-ii y z2-ii; (c) z1-iii y z2-iii; (d) z1-iv y z2-iv; (e) z1-vi y z2-vi; (f) z1-viii y z2-viii; (g) z1-ix y z2-ix; y (h) z1-x y z2-x.

En la **Realización B** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, o VII en las que Z^1 y Z^2 se seleccionan como sigue: (a) cuando Z^1 es z1-i entonces Z^2 no es z2-i; (b) cuando Z^1 es z1-ii entonces Z^2 no es z2-ii; (c) cuando Z^1 es z1-iii entonces Z^2 no es z2-iii; (d) cuando Z^1 es z1-iv entonces Z^2 no es z2-iv; (e) cuando Z^1 es z1-v entonces Z^2 no es z2-v o z2-vii; (f) cuando Z^1 es z1-vi entonces Z^2 no es z2-vi; (g) cuando Z^1 es z1-vii entonces Z^2 no es z2-vii o z2-v; (h) cuando Z^1 es z1-viii entonces Z^2 no es z2-viii; (i) cuando Z^1 es z1-ix entonces Z^2 no es z2-ix; y (j) cuando Z^1 es z1-x entonces Z^2 no es z2-x.

En la **Realización C** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-i. En una clase de la Realización C están compuestos en los que uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^e. En una de sus sub-clases, R^{4a} es -CN.

En la **Realización D** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-ii o z2-ix. En una clase de la Realización D están compuestos en los que uno de R^{4a} y R^{4b} es -CN y el otro es R^e. En una de sus sub-clases, R^{4a} es -CN.

En la **Realización E** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-iii.

En la **Realización F** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-iv. En una clase de la Realización F están compuestos en los que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,

ciclopropilo, -F, -H y -$OCH_{3;}$ y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -CH_3, -OCH_3 y -H. En una de sus sub-clases, están compuestos en los que Y es -OH, Y^1 es -H, R^2 es -CH_3 y R^d es -H.

En la **Realización G** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-v. En una clase de esta realización están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en las que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix y z1-x. En una de sus sub-clases, X se selecciona entre -OH y –F y particularmente es -OH.

En la **Realización H** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-vi. En una clase de esta realización están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en las que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-v, z1-vi, z1-vii y z1-viii. En otra clase de esta realización están compuestos en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix y z1-x, y X se selecciona entre -H, -OH, -Oalquilo $C_{1\text{-}3}$, -F, oxo, NH_2 y -CH_3 y particularmente es –H, –OH o -F.

En la **Realización I** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-vii. En una clase de esta realización están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI y VII en las que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix y z1-x,. En una de sus sub-clases, X se selecciona entre -OH y –F y particularmente es -OH.

En la **Realización J** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-viii. En una clase de esta realización están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII en las que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-v, z1-vi, z1-vii y z1-viii. En otra clase de esta realización están compuestos en los que Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix y z1-x, y X se selecciona entre -H, -OH, -Oalquilo $C_{1\text{-}3}$, -F, oxo, NH_2 y -CH_3 y particularmente es –H , -OH o -F.

En la **Realización K** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A o B en las que Z^2 es z2-x.

En la **Realización L** están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I o J y sus clases y sub-clases en las que Z^1, si no se define de otra manera, es z1-iv. En una clase de la Realización L están compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH_3, -CH_2CH_3, ciclopropilo, -F, -H y -$OCH_{3;}$ y R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -CH_3, -OCH_3 y -H. En una de sus sub-clases, están compuestos en los que X es -OH, X^1 es -H, R^1 es -CH_3 y R^c es -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y

sub-clases en las que **X e Y,** cuando están presentes uno o los dos, cada uno de se selecciona independientemente entre -H, -OH, -F y -CH_3, y con la condición de que cuando ninguno de z1-vi, z1-viii, z2-vi y z2-viii esté presente (es decir, cuando ni X^2 ni Y^2 estén presentes) en el compuesto, entonces al menos uno de X e Y se seleccione entre -OH y -F. En una de sus clases, al menos uno de X e Y es -OH y el otro se selecciona entre -H, -OH, -F y -CH_3. En una de sus sub-clases, X e Y, cuando están presentes uno o los dos, son -OH.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la Realización B, C, D, E, F, G, H, I, J, o K o L y sus clases y sub-clases en las que cuando sólo uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi y z2-viii está presente en el compuesto, entonces cada uno de X, cuando está presente, **e Y**, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo, NH_2 y -CH_3; con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 está ausente. En una de sus clases, cada uno de X, cuando está presente, e Y, cuando está presente, se selecciona independientemente entre -H, -OH, -F y -CH_3. Debe apreciarse que X o Y está presente en compuestos de esta realización cuando uno de z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix o z2-x está presente junto con uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2-viii. Debe apreciarse además que los compuestos en los que uno de z1-v, zi-vii, z2-v o z2-vii está presente junto con uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2-viii también se incluyen en esta realización.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la Realización B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que cuando sólo uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii está presente en el compuesto, entonces al menos uno de X, cuando está presente, o Y, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo; con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 está ausente. En una de sus clases, uno de X cuando está presente, o Y cuando está presente, se selecciona entre –OH y –F, y más particularmente es -OH. Debe apreciarse que X o Y está presente en compuestos de esta realización cuando uno de z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix o z2-x está presente junto con uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii. Debe apreciarse además que los compuestos en los que uno de z1-vi, z1-viii, z2-vi o z2-viii está presente junto con uno de z1-v, z1-vii, z2-v o z2-vii también se incluyen en esta realización.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que cada uno de **X^1 e Y^1**, cuando están presentes uno o los dos, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH_3. En una de sus clases X^1 e Y^1 son los dos -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que cada uno de **R^1 y R^2**, cuando están presentes uno o los dos, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) ciclopropilo, (g) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, y (h) -(CH_2)alquil $_{1-3}$-OH. En una de sus sub-clases, cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -CH_2CH_3, ciclopropilo, -F y -OCH_3. En otra sub-clase, al menos uno de R^1 y R^2 es -CH_3 y el otro se selecciona entre -H y -CH_3. En otra sub-clase, R^1 y R^2 son los dos -CH_3.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que cada uno de **R^c y R^d**, cuando están presentes uno o los dos, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y -OCH_3, y más particularmente, R^c y R^d son los dos -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que uno de **R^{3a} y R^{3b}**, cuando está presente, es -CN y el otro es **R^e**. En una de sus clases, R^{3a} es -CN y R^{3b} es R^e, y particularmente R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -OCH_3 y -F y más particularmente es –H, -CH_3 y -OCH_3. En otra de sus clases, R^{3b} es -CN y R^{3a} es R^e, y particularmente, R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3,-OCH_3 y -F y más particularmente es –H, -CH_3 y -OCH_3.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que **R^a**, cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y -F. En una de sus clases, R^a es -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que **R^b**, cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y –F. En una de sus clases, R^b es –H o -CH_3.

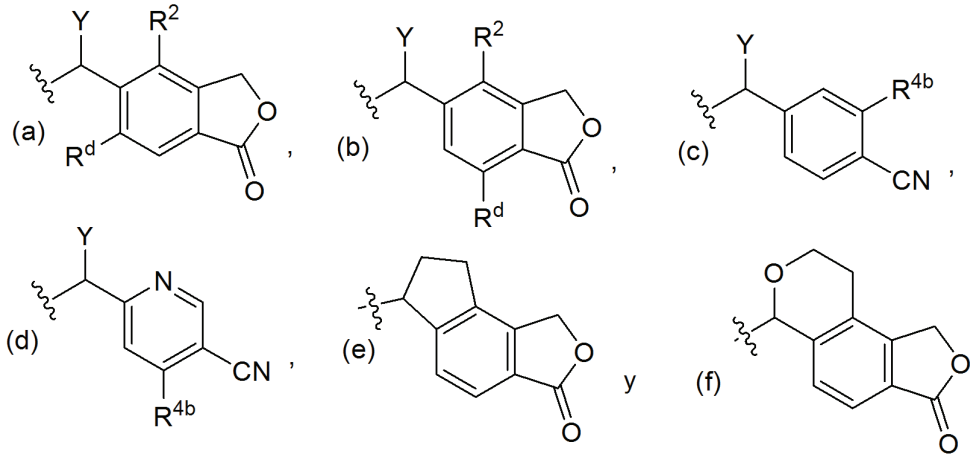
En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX o X o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que uno de **R^{4a} y R^{4b}**, cuando está presente, es -CN y el otro es **R^f**. En una de sus clases, R^{4a} es -CN y R^{4b} es R^f, y particularmente R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -OCH_3 y -F, y más particularmente es -H, -CH_3 y -OCH_3. En otra de sus clases, R^{4b} es -CN y R^{4a} es R^f, y particularmente R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -OCH_3 y -F, y más particularmente es -H, -CH_3 y -OCH_3.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que cada uno de **R^5 y R^6** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH_3. En una de sus clases, R^5 y R^6 son los dos -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, III o VIII, o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que $R^{7\,es}$ -H.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que **R^8** se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F. Más particularmente, R^8 se selecciona entre -H, –CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3 y ciclopropilo.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI o VII, y sus clases y sub-clases en las que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi. En una de sus clases están compuestos en los que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:



y particularmente Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) y (d), y más particularmente es (a) o (d).

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa o IX o de la Realización A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L y sus clases y sub-clases en las que las variables (por ejemplo, X, Y, R^1 a R^8, R^a etc.), cuando están presentes en cada una de las Fórmulas o Realizaciones, se definen como sigue:

cada uno de **X e Y** se selecciona independientemente entre -H, -OH, -F y -CH_3 con la condición de que al menos uno de X e Y se seleccione entre -OH y -F, particularmente donde al menos uno de X e Y es -OH y el otro se selecciona entre -H, -OH, -F y -CH_3, y más particularmente donde X e Y son los dos -OH;

cada uno de **X^1** e **Y^1** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH_3 y particularmente donde X^1 e Y^1 son los dos -H;

cada uno de **R^1 y R^2** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, (f) ciclopropilo, (g) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, y (h) -(CH_2)alquil $_{1-3}$-OH; y particularmente donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 -CH_2CH_3, ciclopropilo, -F y -OCH_3, más particularmente donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en –H y -CH_3, y aún más particularmente donde al menos uno de R^1 y R^2 es -CH_3 y el otro se selecciona entre -H y -CH_3, y lo más particularmente donde R^1 y R^2 son los dos -CH_3;

uno de **R^{3a}** y **R^{3b}** es -CN y el otro es **R^e**, y particularmente donde R^{3a} es -CN y R^{3b} es R^e;

uno de **R^{4a} y R^{4b}** es -CN y el otro es **R^f**, y particularmente donde R^{4a} es -CN y R^{4b} es R^f;

cada uno de **R^5** y **R^6** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y -CH_3, y particularmente donde R^5 y R^6 son los dos -H;

R^7 es -H;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y -F, y particularmente donde R^a es -H;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y –F, y particularmente donde R^b es -H;

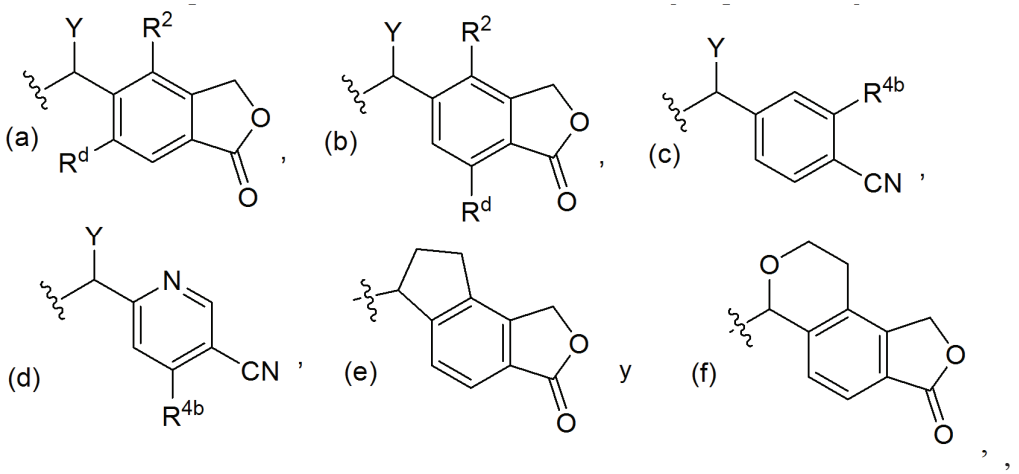
cada uno de **R^c** y **R^d** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH_3 y -OCH_3, y más particularmente donde R^c y R^d son los dos -H;

R^e se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -OCH_3 y -F y más particularmente es -H, -CH_3 y -OCH_3;

R^f se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -CH_3, -OCH_3 y -F y más particularmente es -H, -CH_3 y -OCH_3; y

R^8 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en -H, -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, y particularmente donde R^8 se selecciona entre -H, –CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3 y ciclopropilo.

En otra realización de esta invención están compuestos de Fórmula VIII, VIIIa o IX en las que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v y z2-vi. En una de sus clases están compuestos en los que Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

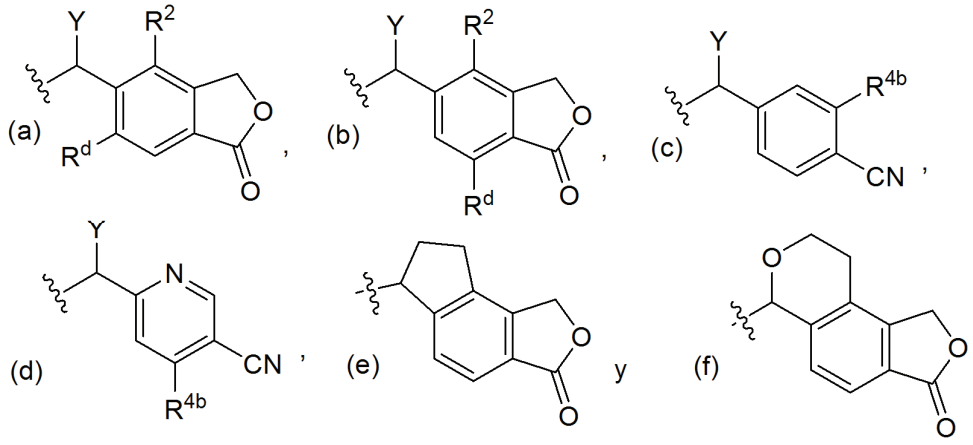


y particularmente Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) y (d) y más particularmente es (a) o (d).

En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en –H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, -F y $-OCH_3$ y más particularmente es -H o $-CH_3$. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$.

En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -F y $-CH_3$ con la condición de que Y sea -OH o –F cuando X no sea -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F u oxo; en una de sus subclases, Y es -OH y en una sub -clase diferente, Y es -H, -F o $-CH_3$. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, -F y $-OCH_3$, y más particularmente es -H o $-CH_3$ y aún más particularmente es $-CH_3$. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$ y más particularmente, R^d es -H. En otra clase de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-OCH_3$ y -F y más particularmente se selecciona entre -H, $-CH_3$ y $-OCH_3$.

En una sub-clase adicional de Fórmula VIII, VIIIa o IX están compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en –H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, -F y $-OCH_3$ y más particularmente es -H o $-CH_3$; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$; Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



y particularmente Z^2 se selecciona entre (a), (b), (c) o (d), y más particularmente es (a) o (d); Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -F y $-CH_3$ con la condición de que Y sea -OH o –F cuando X no sea -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F u oxo; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, -F y $-OCH_3$, y más particularmente es -H o $-CH_3$ y aún más particularmente es $-CH_3$; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$ y más particularmente, R^d es -H; y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-OCH_3$ y -F y más particularmente se selecciona entre -H, CH_3 y $-OCH_3$.

Como se usa en este documento excepto si se indica otra cosa, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo saturados, alifáticos, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas usadas habitualmente para grupos alquilo se usan a lo largo de la memoria descriptiva. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6}" (o "alquilo C_1-C_6"), significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono e incluyen todos los isómeros de hexilo y pentilo así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo (butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo; Bu = butilo), *n*- e *i*-propilo (Pr = propilo), etilo (Et) y metilo (Me).

"Cicloalquilo" es un anillo alquilo ciclado que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El anillo cicloalquilo puede estar sustituido en cualquier carbono disponible que dé como resultado la creación de una estructura estable, incluyendo el carbono del anillo que sirve como punto de unión con el resto de la molécula.

En algunos casos se especifica el número de sustituyentes que pueden estar opcionalmente presentes en un resto, por ejemplo, pero sin limitación, de 1 a 3 de -F (flúor). Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 de -F incluye, pero sin limitación, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2$-CH_2F. $-CH_2$-CHF_2. -CHF-CH_2F. $-CH_2CF_3$, -CHF-CHF_2, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CF_3)$-CH_3, $-(CH_2)_3$-CF_3, $-(CH_2)_2CH(CF_3)CH_3$ y $-(CH_2)_5$-CF_3, según sea apropiado para el número definido de átomos de carbono para el grupo alquilo dado.

Halo o halógeno se refiere a -F (flúor), -Cl (cloro), -Br (bromo) y -I (yodo). Son halógenos preferidos -F y -Cl.

A menos que se represente o describa expresamente otra cosa, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace "flotante", tal como cada uno de los sustituyentes R^a, R^b, R^c y R^d en la Fórmula estructural I, se permiten sobre cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que cada uno está unido.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Todos los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener independientemente entre sí la configuración (R) o la configuración (S). Cuando se representan enlaces al carbono quiral en forma de líneas rectas en las Fórmulas estructurales de la invención, se entiende que se incluyen dentro de la Fórmula las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto los enantiómeros y mezclas de los mismos. De forma análoga, cuando se indica el nombre de un compuesto sin una designación quiral para un carbono quiral, se entiende que se incluyen por el nombre las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos. La producción de estereoisómeros específicos o mezclas de los mismos puede identificarse en los Ejemplos en los que se obtuvieron dichos estereoisómeros o mezclas, pero esto no limita de ningún modo que la inclusión de todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos esté dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son un sujeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto antípodos levorrotatorios como destrorrotatorios, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, por separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I o puede realizarse sobre un producto racémico final. La esterequímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Cuando los compuestos de esta invención pueden experimentar tautomerización, todos los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos se incluyen en el alcance de esta invención. La

presente invención incluye todos estos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo hidratos) y formas solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

Toda referencia a los compuestos de esta invención como aquellos de una fórmula o realización específica, por ejemplo, Fórmula I (que incluye los compuestos de Fórmulas II-VIII y todas sus realizaciones) o de cualquier otra fórmula estructural genérica o compuesto específico descrito o reivindicado en este documento, pretende incluir el compuesto o compuestos específicos que están dentro del alcance de la fórmula o realización, incluyendo sus sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de dichos compuestos y formas de sal solvatadas de los mismos, siendo posibles estas formas a menos que se especifique lo contrario.

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra principalmente de forma natural. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra de forma natural. El enriquecimiento para obtener deuterio puede producir ciertas ventajas terapéuticas, tales como una mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos dentro de la Fórmula I pueden prepararse sin experimentación excesiva por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos de este documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también incluye las sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular las sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o en forma de sales de amonio. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales sódicas, sales potásicas, sales cálcicas, sales magnésicas o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos como, por ejemplo

pero sin limitación, sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido acórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, etc. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwiteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I por métodos convencionales que son conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo por combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las de los compuestos de Fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para el uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente (es decir, farmacéuticamente) aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma amorfa y/o en una o más formas cristalinas, y como tales todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula I pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Estos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de esta invención, junto con formas no solvatadas y anhidras.

Cualquier modificación de pro-fármacos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que dé como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de esta invención también está dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, los ésteres pueden prepararse opcionalmente por esterificación de un grupo ácido carboxílico disponible o por formación de un éster sobre un grupo hidroxi disponible en un compuesto. De forma análoga, pueden prepararse amidas lábiles. Pueden prepararse ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención para que actúen como pro-fármacos que pueden hidrolizarse de nuevo en un ácido (o $-COO^-$ dependiendo del pH del fluido o tejido en el que tenga lugar la conversión) o forma hidroxi particularmente *in vivo* y como tales se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los ejemplos de modificaciones

de pro-fármacos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres de -alquil C_{1-6} y ésteres de -alquilo C_{1-6} sustituido con fenilo.

Por consiguiente, los compuestos de las fórmulas estructurales genéricas, realizaciones y compuestos específicos descritos y reivindicados en este documento incluyen sales, todos los estereoisómeros y tautómeros posibles, formas físicas (por ejemplo, formas amorfas y cristalinas), formas de solvato e hidrato de las mismas y cualquier combinación de estas formas, así como sus sales, sus formas de pro-fármacos y sales de sus formas de pro-fármacos, donde estas formas son posibles a menos que se especifique los contrario.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención son inhibidores de ROMK y por lo tanto son útiles como agentes diuréticos y/o natriuréticos. Los inhibidores de ROMK contribuyen a aumentar la micción y aumentan el volumen de orina, y también impiden o reducen la reabsorción de sodio en los riñones, conduciendo a una mayor excreción de sodio y agua. Por lo tanto, los compuestos son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos que se benefician de una excreción aumentada de agua y sodio por parte del cuerpo. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para inhibir el ROMK que comprende administrar un compuesto de Fórmula I en una cantidad inhibidora de ROMK eficaz a un paciente que lo necesite. La inhibición de ROMK por los compuestos de Fórmula I puede examinarse, por ejemplo, en cualquiera de los ensayos de actividad descritos a continuación. Otro objeto es proporcionar un método para causar diuresis, natriuresis o ambas, que comprende administrar un compuesto de Fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que lo necesite.

Debido a su actividad como agentes diuréticos y natriuréticos, esta invención proporciona además el uso de compuestos de Fórmula I en métodos para el tratamiento de, la prevención de o la reducción del riesgo de desarrollar afecciones médicas que se benefician de una excreción aumentada de agua y sodio, tales como, pero sin limitación, una o más de hipertensión, insuficiencia cardiaca (tanto aguda como crónica, también conocida como insuficiencia cardiaca congestiva) y/o otras afecciones resultantes de una retención excesiva de sales y agua. Incluye además el uso de los compuestos de Fórmula I en métodos para el tratamiento de, la prevención de o una reducción del riesgo para desarrollar uno o más trastornos tales como hipertensión arterial pulmonar (PAH), enfermedad cardiovascular, diabetes, disfunción endotelial, disfunción diastólica, angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca, hipertonía pulmonar, aterosclerosis, cirrosis hepática, ascitis, pre-eclampsia, edema cerebral, nefropatía, síndrome nefróticos, insuficiencia renal aguda y crónica, hipercalcemia, enfermedad de Dent, enfermedad de Meniere, estados edematosos y otras afecciones para las que un diurético tendría un beneficio terapéutico o profiláctico. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente que padece, o está en riesgo de padecer, una o más afecciones para

las que un diurético tendría un beneficio terapéutico o profiláctico, tales como las descritas en este documento.

En general, los compuestos que son inhibidores de ROMK pueden identificarse como los compuestos que, cuando se ensayan, tiene una CI_{50} de 5 μM o menos, preferiblemente 1 μM o menos y, más preferiblemente, 0,25 μM o menos en al menos uno de los siguientes ensayos: 1) el Ensayo de Flujo de Salida de $^{86}Rb^{+}$, 2) el Ensayo de Flujo de Talio, 3) el Ensayo de Electrofisiología. Estos ensayos se describen en más detalle a continuación.

La cantidad de dosificación del compuesto a administrar depende del caso individual y, como es habitual, se adaptará a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar y también del sexo, edad, peso y sensibilidad individual del ser humano o animal a tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos usados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de Fórmula I. La consideración de estos factores está bien dentro del ámbito del experto en la materia con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, hacer frente a o detener la evolución de la afección. Se espera que el compuesto se administre de forma crónica diariamente durante un periodo de tiempo apropiado para tratar o prevenir la afección médica pertinente en el paciente, incluyendo un ciclo de terapia que dura días, meses, años o la vida del paciente.

En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,001 a 30 mg/kg, en particular de 0,001 a 10 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se administra preferiblemente en una sola dosis o, en particular, cuando se administran cantidades mayores, puede dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales y puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, etc., diariamente. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria dada. Además, al compuesto puede formularse para liberación inmediata o modificada tal como prolongada o controlada.

El término “paciente” incluye animales, preferiblemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la profilaxis o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la auto-administración como la administración al paciente por otra persona. El paciente puede necesitar tratamiento para una enfermedad o afección médica existente o puede desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad o

afección médica o desarrollar complicaciones a largo plazo a causa de una enfermedad o afección médica.

La expresión cantidad terapéuticamente eficaz pretende referirse a esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que generará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Una cantidad profilácticamente eficaz pretende referirse a esa cantidad de un producto farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, un sistema, animal o se humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención o reducción del riesgo de un infarto de miocardio o la prevención y reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la hipertensión.

En los métodos de tratamiento de esta invención, los inhibidores de ROMK pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral o rectal en formulaciones de unidad de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, y técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular e intraesternal. Se prefieren formulaciones orales, particularmente unidades de dosificación oral sólidas, tales como píldoras, comprimidos o cápsulas.

Por consiguiente, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas compuestas por un compuesto de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable. Para uso oral, las composiciones farmacéuticas de esta invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en formas tales como píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, manitol, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico, agentes de unión, por ejemplo,

almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros aditivos habituales, por ejemplo, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de liberación prolongada, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Pueden emplearse formas de dosificación oral de liberación inmediata y temporalizada, así como formas de dosificación orales con recubrimiento entérico. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas con fines estéticos, para enmascarar el sabor o por otras razones. También pueden usarse recubrimientos para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa.

La presente invención también incluye un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un transportador farmacéuticamente aceptable. También se incluye la composición farmacéutica que se prepara por combinación de un compuesto de Fórmula I con un transportador farmacéuticamente aceptable. El transportador está compuesto por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención para la preparación de un medicamento útil para inhibir el ROMK, para causar

la diuresis y/o natriuresis y/o para tratar, prevenir o reducir el riesgo de cualquiera de las afecciones médicas descritas en este documento, en cantidades de dosificación descritas en este documento.

La cantidad de compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, de 0,1 a 200 mg, preferiblemente de 0,1 a 50 mg, por dosis basándose en el peso de ácido libre/base libre, pero dependiendo del tipo de composición farmacéutica y de la potencia del ingrediente activo también podría ser inferior o superior. Las composiciones farmacéuticas comprenden habitualmente del 0,5 al 90 por ciento en peso del compuesto activo basándose en el peso de ácido libre/base libre.

Los compuestos de Fórmula I inhiben el ROMK. Debido a esta propiedad, aparte de su uso como compuestos farmacéuticamente activos en medicina humana y medicina veterinaria, también pueden emplearse como una herramienta científica o como ayuda para investigaciones bioquímicas en las que se pretende dicho efecto sobre el ROMK, y también con fines de diagnóstico, por ejemplo, en el diagnóstico *in vitro* de muestras de células o muestras de tejidos. Los compuestos de Fórmula I también pueden emplearse como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de Fórmula I. Un agente (o agentes) activo adicional pretende referirse a un agente (o agentes) farmacéuticamente activo distinto del compuesto de Fórmula I. Generalmente, puede usarse cualquier agente o agentes activos adicionales adecuados incluyendo, pero sin limitación, agentes anti-hipertensores, agentes anti-ateroscleróticos tales como un compuesto modificador de lípidos, agentes anti-diabéticos y/o agentes anti-obesidad en cualquier combinación con el compuesto de Fórmula I en una formulación de dosificación individual (una combinación de fármacos de dosis fija), o pueden administrarse al paciente en una o más formulaciones de dosificación separadas que permiten la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (co-administración de los agentes activos separados). Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril o trandolapril), antagonistas del receptor de angiotensina II también conocidos como bloqueantes del receptor de angiotensina o ARB (por ejemplo, losartán, es decir, COZAAR®, valsartán, candesartán, olmesartán, telmesartán y cualquiera de estos fármacos usados en combinación con hidroclorotiazida tal como HYZAAR®), inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfano fosforamidón), antagonistas de la aldosterona, inhibidores de renina (por ejemplo, derivados de urea de di- y tri-péptidos (véase, Patente de Estados Unidos Nº 5.116.835),

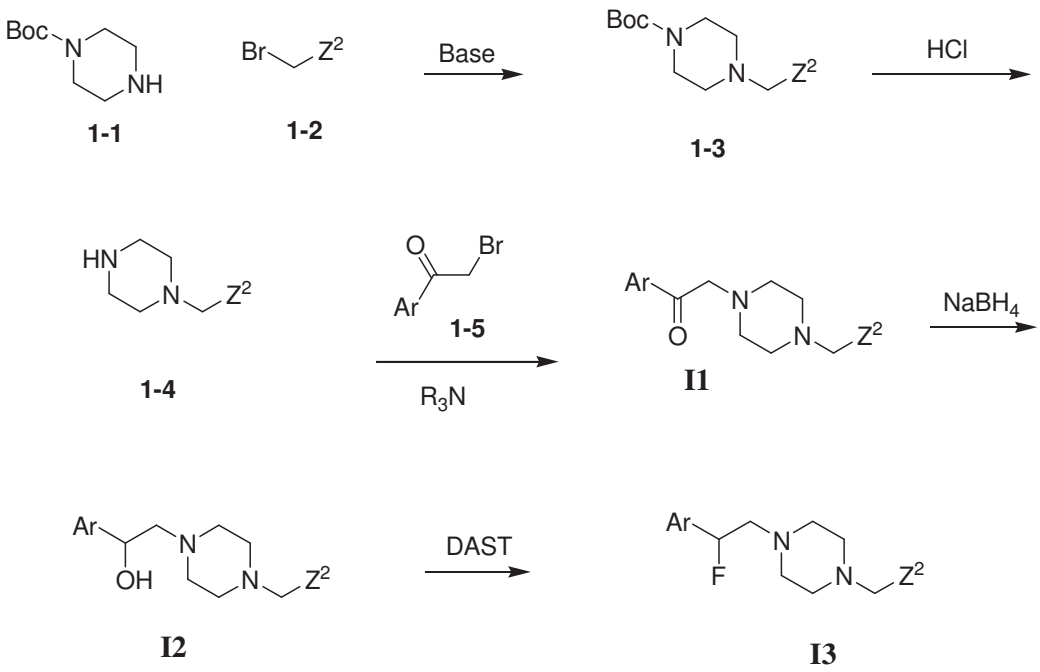
aminoácidos y derivados (Patentes de Estados Unidos Nº. 5.095.119 y 5.104.869), cadenas de aminoácidos unidas por enlaces no peptídicos (Patente de Estados Unidos Nº. 5.114.937), derivados de di- y tri-péptidos (Patente de Estados Unidos Nº. 5.106.835), peptidil amino dioles (Patente de Estados Unidos Nº. 5.063.208 y 4.845.079) y peptidil beta-aminoacil aminodiol carbamatos (Patente de Estados Unidos Nº. 5.089.471); además, se describe una diversidad de otros análogos peptídicos en las siguientes Patentes de Estados Unidos 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437 e inhibidores de renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfinilos (Patente de Estados Unidos Nº. 5.098.924), derivados N-morfolino (Patente de Estados Unidos Nº.5.055.466), alcoholes N-heterocíclicos (Patente de Estados Unidos Nº.4.885.292) y pirolimidazolonas (Patente de Estados Unidos Nº. 5.075.451); además, derivados de pepstatina (Patente de Estados Unidos Nº. 4.980.283) y fluoro- y cloro-derivados de péptidos que contienen estatona (Patente de Estados Unidos Nº. 5.066.643), enalkreína, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskireno (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamid), SPP600, SPP630 y SPP635), antagonistas del receptor de endotelina, vasodilatores (por ejemplo, nitroprúsido), bloqueantes de canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, veraparmilo, diltiazem, galopamilo, niludipina, nimodipinas, nicardipina), activadores de canales de potasio (por ejemplo, nicorandil, pinacidil, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), simpaticolíticos, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartato de metoprolol), fármacos bloqueantes alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazocina, prazocina o alfa metildopa), agonistas centrales alfa adrenérgicos, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina), agentes de disminución de lípidos (por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina e inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimibe); niacina en formas de liberación inmediata o liberación controlada y particularmente niacina en combinación con un antagonista de DP tal como laropiprant (TREDAPTIVE®) y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; agonistas del receptor de niacina tales como acipimox y acifrán, así como agonistas parciales del receptor de niacina; agentes de alteración del metabolismo incluyendo agentes sensibilizantes a insulina y compuestos relacionados para el tratamiento de la diabetes tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida), tiazolidinadionas también denominadas glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona), inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), inhibidores de dipeptidil peptidasa (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina), alcaloides del ergot (por ejemplo,

bromocriptina), medicaciones de combinación tales como JANUMET® (sitagliptina con metformina), y medicaciones inyectables para la diabetes tales como exenatida y acetato de pramlintida; o con otros fármacos beneficiososo para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente incluyendo, pero sin limitación, diazoxida.

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida e intermedios se adquieren, se preparan a partir de procedimientos conocidos, o de otra forma como se ilustra. El grupo Ar mostrado en los siguientes esquemas puede representar cualquiera de los grupos aromáticos sustituidos o heterocíclicos sustituidos que se encuentran en Z^1 o Z^2 como se ha definido previamente.

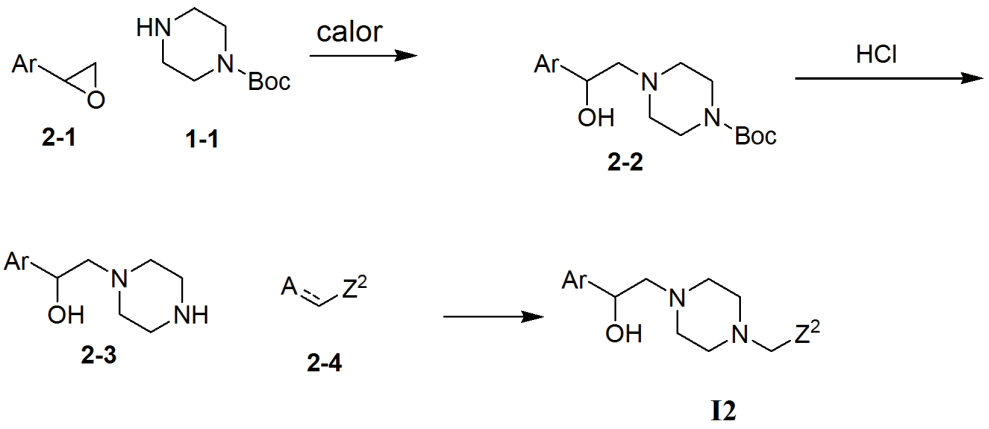
La preparación de los compuestos **I1**, **I2, y I3** se detalla en el Esquema 1. El tratamiento del electrófilo **1-2** (tal como bromuro, yoduro, mesilato o tosilato) con la 1-Boc Piperazina **1-1** en condiciones básicas (tal como en presencia de trietilamina) produce el aducto de alquilación **1-3.** El grupo protector de Boc (Greene, T.; Wuts, P. G. M. *protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Inc., New York, NY 1991) de **1-3** puede retirarse en condiciones ácidas, tal como con TFA o HCl. Como alternativa, la piperazina puede protegerse con otro grupo protector tal como Cbz, y posteriormente retirarse por hidrogenólisis. La alquilación posterior de 1-4 con la bromo-cetona **1-5** (el grupo Ar-CO representa un ejemplo de Z^1) en presencia de una base tal como trietilamina da lugar a los compuestos **I1.** el carbonilo bencílico de **I1** puede reducirse para dar el alcohol correspondiente con agentes reductores convencionales tales como borohidruro sódico para producir **I2** (el grupo Ar-CHOH- representa un ejemplo de Z^1). El compuesto **I2** puede convertirse en **I3** (el grupo Ar-CHF- representa un ejemplo de Z^1) por tratamiento con agentes de fluoración tales como DAST (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35).

ESQUEMA 1



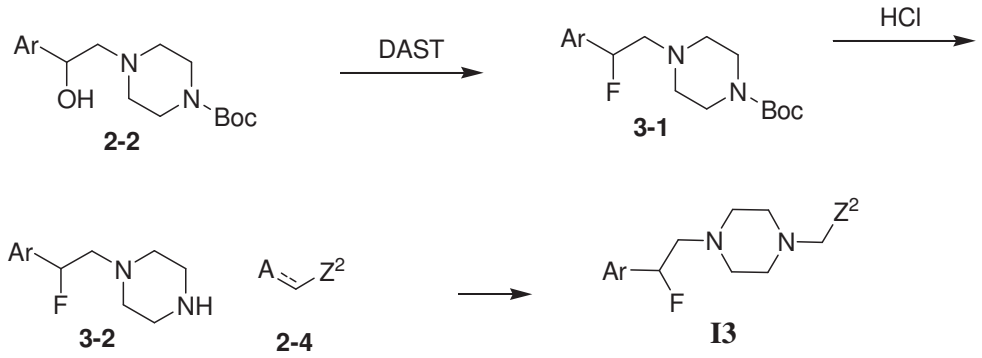
Más generalmente, los compuestos de fórmula **I2** también pueden prepararse por la secuencia detallada en el Esquema 2. El tratamiento de los epóxidos **2-1** con 1-Boc Piperazina disponible en el mercado a temperaturas elevadas da lugar al alcohol **2-2** (Nomura, Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). Como alternativa, la piperazina puede protegerse con otro grupo protector tal como Cbz. El grupo Ar-CHOH- en **2-2** representa un ejemplo de Z^1. El grupo Boc puede retirarse en condiciones ácidas tales como con TFA o HCl para producir la piperazina **2-3** (si la piperazina se protege con un grupo protector de Cbz, entonces ese grupo se retira usando hidrógeno y un catalizador tal como Pd/C). El acoplamiento de 2-3 y 2-4 puede conseguirse por alquilación en condiciones básicas en las que 2-4 es un electrófilo en el que A es bromuro, yoduro, mesilato o tosilato, o en condiciones de aminación reductora convencional donde 2-4 es un aldehído, siendo A un oxígeno del carbonilo (por ejemplo, usando borohidruro sódico o triacetoxi borohidruro sódico).

ESQUEMA 2



Los compuestos de fórmula **I3** también pueden prepararse a partir del alcohol **2-2** descrito previamente en el Esquema 2 (Esquema 3). El tratamiento del alcohol **2-2** con un reactivo de fluoración tal como DAST da lugar al fluoruro **3-1** (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35). El grupo Ar-CHF- en **3-1** representa un ejemplo de Z^1. El grupo Boc puede retirarse en condiciones ácidas para producir la piperazina **3-2**, que después puede acoplarse con **2-4** en las condiciones de reacción de alquilación o aminación reductora descritas anteriormente en el Esquema 2.

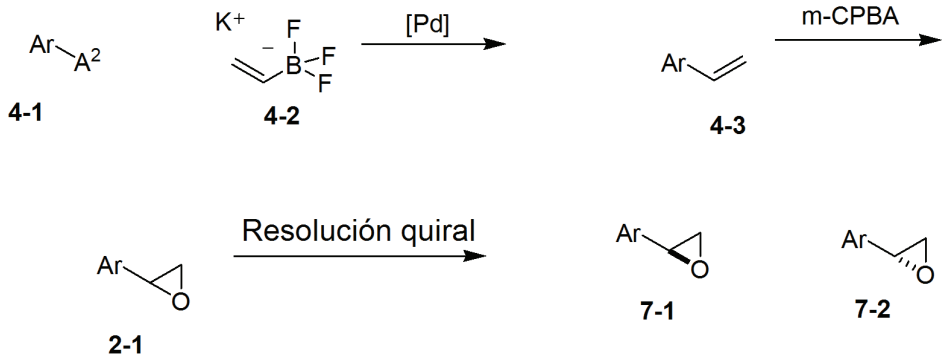
ESQUEMA 3



Los epóxidos **2-1** pueden prepararse siguiendo el método detallado en el Esquema 4A. El tratamiento de **4-1** (en el que A^2 es bromuro, yoduro o trifluorometano sulfonato) con el vinil trifluoroborato potásico **4-2** disponible en el mercado (Molander, G.; Luciana, A. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(10), 3950-3956) en condiciones de acoplamiento catalizado con paladio con un ligando de fosfina apropiado da lugar al estireno **4-3** (Molander, G.; Brown, A. Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(26), 9681-9686). Las olefinas pueden convertirse en los epóxidos correspondientes **2-1** en condiciones de epoxidación convencionales, por ejemplo, con m-CPBA (Fringuelli, F. et al. Organic Preparations and

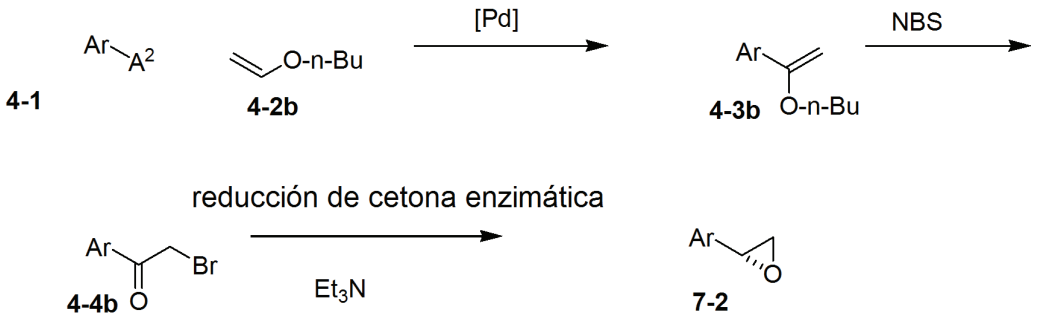
Procedures International, 1989, 21(6), 757-761). Si el grupo Ar contiene un heterociclo que no es compatible con el uso de m-CPBA, entonces puede sustituirse una secuencia en dos etapas que implica formación de un intermedio de bromohidrina con, por ejemplo, Br_2/agua, seguido de formación de epóxido con base (por ejemplo Na_2CO_3). El epóxido racémico puede resolverse en condiciones de cromatografía HPLC quiral para producir sus enantiómeros, que puede usarse en lugar de **2-1** de acuerdo con el Esquema 2.

ESQUEMA 4A



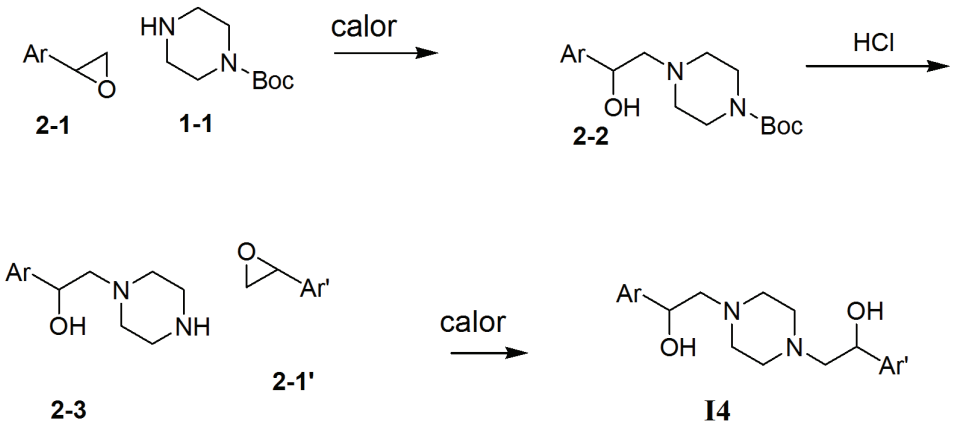
Como alternativa, los epóxidos enantiopuros **7-1** ó **7-2** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4B. El tratamiento de **4-1** (en el que A^2 es bromuro, yoduro o trifluorometano sulfonato) con el vinil butil éter **4-2b** disponible en el mercado en condiciones catalizadas con paladio con un ligando adecuado (por ejemplo $Pd(OAc)_2$, DPPP) puede proporcionar los enol éteres **4-3b**. El tratamiento con NBS u otro reactivo similar produce las bromometil cetonas correspondientes **4-4b**. Éstas pueden someterse a una diversidad de condiciones de reducción de cetona asimétricas, por ejemplo con una enzima que puede afectar a dicha transformación con alta enantioselectividad. El tratamiento posterior con una base tal como trietilamina conduce a ciclación, produciendo los epóxidos enantioenriquecidos **7-2** (o dependiendo del agente reductor asimétrico **7-1**).

ESQUEMA 4B



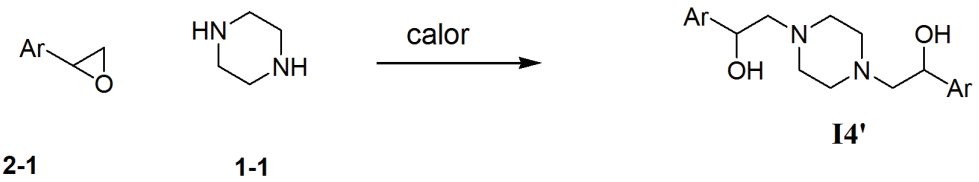
El compuesto **I4**, que está sustituido en las dos posiciones bencílicas con un grupo OH, puede prepararse siguiendo la secuencia detallada en el Esquema 5. El acoplamiento del epóxido **2-1** con la 1-Boc piperazina **1-1** disponible en el mercado a temperaturas elevadas conduce a la formación del alcohol **2-2.** Como alternativa, puede usarse 1-Cbz piperazina en lugar de la 1-Boc piperazina **1-1.** El grupo Ar-CHOH- en **2-2** representa un ejemplo de Z^1. La retirada del grupo Boc de **2-2** en condiciones ácidas, tal como con HCl o TFA, da **2-3** (si el grupo protector sobre la piperazina era Cbz, entonces puede retirarse usando, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador tal como Pd/C). Normalmente, es útil para el éxito de la posterior reacción de apertura del epóxido convertir **2-3** en su forma de base libre mediante lavado con una solución de base acuosa. Después, la forma de base libre de **2-3** puede con el epóxido de la derecha, que se prepara de una manera similar a la descrita en el Esquema 4, para producir el compuesto **I4.** El grupo Ar'-CHOH- en **2-2** representa un ejemplo de Z^2.

ESQUEMA 5



Los compuestos de esta clase que tienen los mismos patrones de sustitución aromática (Z^1 es el mismo que Z^2) pueden prepararse en una etapa por tratamiento del epóxido **2-1** con piperazina a temperaturas elevadas en disolventes tales como etanol o DMSO (Esquema 6). Los grupos Ar-CHOH- de **I4'** representan ejemplos de Z^1 o Z^2.

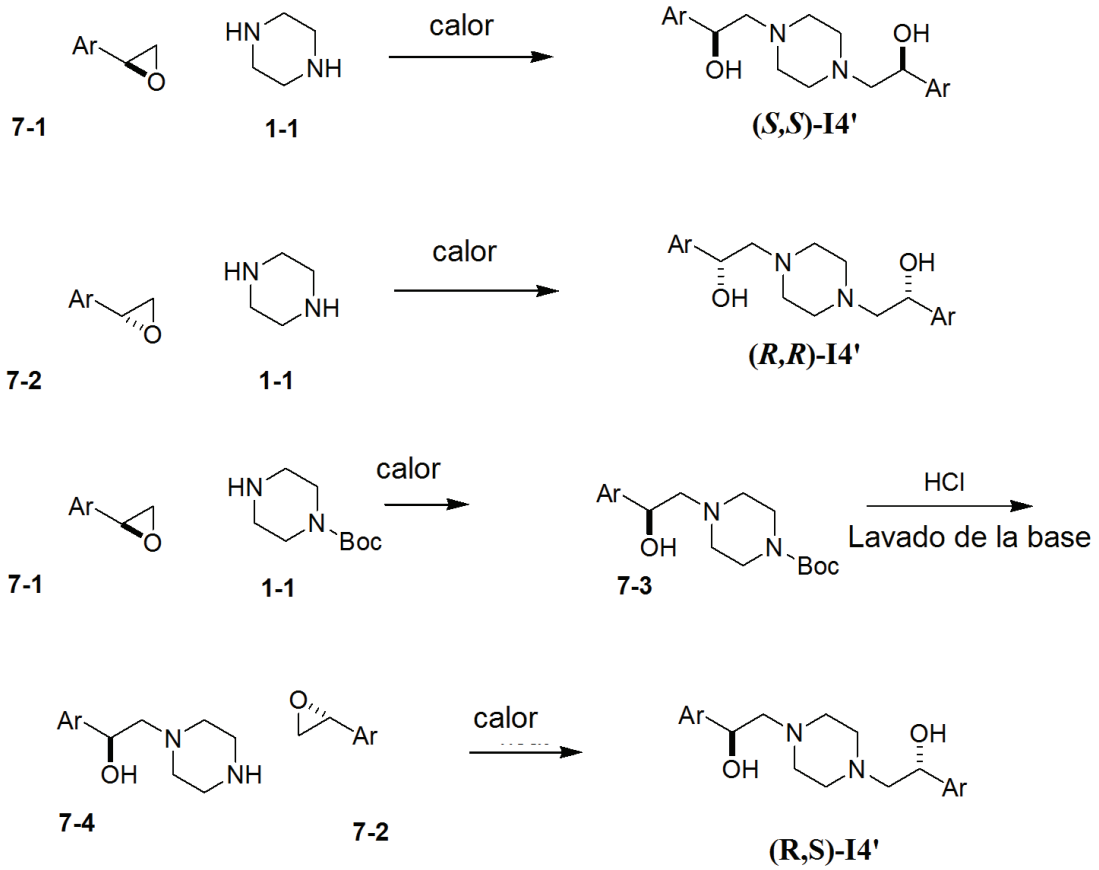
ESQUEMA 6



2-1 **1-1** **I4'**

La estereoquímica del epóxido se conserva durante la reacción de apertura del anillo. Por lo tanto, la reacción de epóxido enantio-puro con piperazina a temperaturas elevadas da lugar al isómero (*R*,*R*) o (*S*,*S*) de **I4'** (Esquema 7). El isómero (*R*,*S*)-meso de **I4'** puede prepararse en una secuencia de apertura de epóxido por etapas con los dos enantiómeros del epóxido (Esquema 7). Los grupos Ar-CHOH- de **I4'** representan ejemplos de Z^1 o Z^2.

ESQUEMA 7



El compuesto **I5**, que está sustituido en las dos posiciones bicíclicas con un átomo de flúor, puede prepararse por tratamiento del compuesto **I4** con reactivos de fluoración tales

como DAST en una etapa (Esquema 8). Los grupos Ar-CHF- de **I4'** representan ejemplos de Z^1 o Z^2.

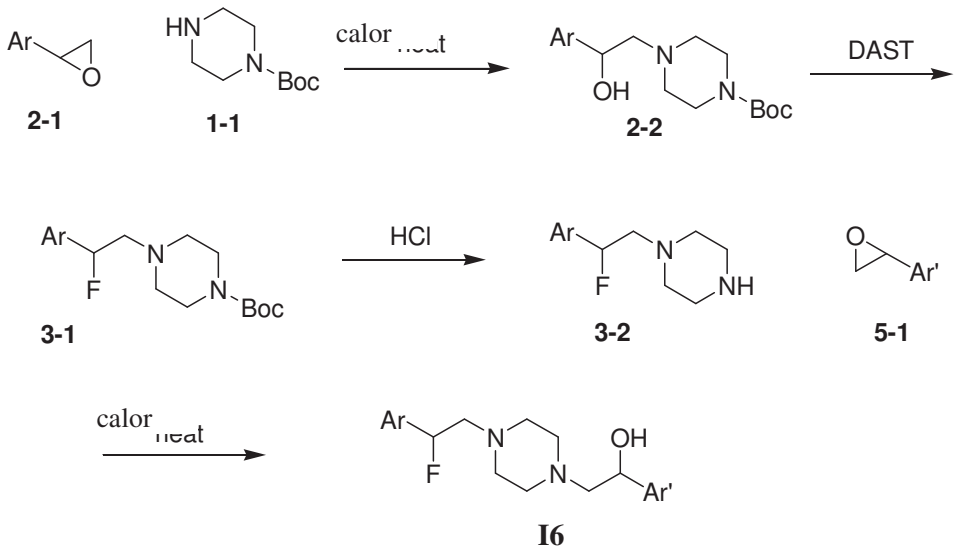
ESQUEMA 8



I4 **I5**

La preparación de los compuestos **I6** puede conseguirse siguiendo la secuencia detallada en el Esquema 9. El tratamiento del epóxido **2-1** con 1-Boc piperazina disponible en el mercado a temperaturas elevadas da lugar al alcohol **2-2** (Nomura, Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). El grupo hidroxilo de **2-2** puede convertirse en el fluoruro por tratamiento de dicho reactivo de fluoración como DAST (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35). La retirada del grupo Boc de **3-1** en condiciones ácidas tales como TFA da lugar a la piperazina **3-2.** La piperazina **3-2** puede lavarse con una solución de base acuosa seguido de extracción con disolventes orgánicos para generar la forma de base libre. La base libre de **3-2** puede acoplarse con el epóxido **5-1** a temperaturas elevadas para producir el compuesto **I6.** Los grupos Ar-CHF- y Ar'-CHOH- de **I6** representan ejemplos de Z^1 o Z^2.

ESQUEMA 9



2-1 **1-1** **2-2** **3-1** **3-2** **5-1** **I6**

Procedimientos Generales.

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o argón usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó por cromatografía analítica de capa fina (TLC) realizada normalmente con placas de TLC protonadas de E. Merck, gel de sílice 60F-254, grosor de capa de 0,25 mm o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).

Típicamente, el sistema de LC-MS analítica usado consiste en una plataforma Waters ZQ con ionización por electronebulización en modo de detección de iones positivo con una HPLC Agilent 1100 series con automuestreador. La columna era normalmente una Water Xterra MS C18, 3,0 × 50 mm, 5 µm. El caudal era de 1 ml/min, y el volumen de inyección era de 10 µl. La detección de UV estaba en el intervalo de 210–400 nm. La fase móvil consistía en disolvente A (agua más TFA al 0,06%) y disolvente B (acetonitrilo más TFA al 0,05%) con un gradiente de disolvente A al 100% durante 0,7 min cambiando a disolvente B al 100% durante 3,75 min, mantenido durante 1,1 min, y después volviendo a disolvente A al 100% durante 0,2 min.

Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron normalmente usando un sistema dirigido por espectrometría de masas. Normalmente, se realizaron en una *Waters Chromatography Workstation* configurada con Sistema de LC-MS consistente en: sistema Waters ZQ single quad MS con Ionización por Atomización con Electrones, Bomba de Gradiente Waters 2525, Inyector/Recolector Waters 2767, Detector Waters 996 PDA, Condiciones de MS de: 150-750 amu, Atomización con Electrones Positiva, Recolección Disparada por MS, y una columna Waters Sunfire C-18 de 5 micrómetros, 30 mm (di) x 100 mm. Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (al 10-100%) en agua que contenía TFA al 0,1%. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min, el volumen de inyección era de 1800 µl, y el intervalo de detección de UV era de 210–400 nm. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales.

Las reacciones realizadas usando irradiación de microondas se realizaron normalmente usando un Optimizador Emrys fabricado por Personal Chemistry, o un Iniciador fabricado por Biotage.

La concentración de las se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida se realizó normalmente usando un aparato Biotage Flash Chromatography (Dyax Corp.) sobre gel de sílice (32-63 mM, tamaño de los poros 60 Å) en cartuchos pre-cargados del tamaño indicado. Los espectros de ^{1}H RMN se adquirieron en espectrómetros de 500 MHz en soluciones de $CDCl_3$ a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (ppm). Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en soluciones de CD_3Cl, y se usó el pico de $\underline{CH_3}OH$ residual o

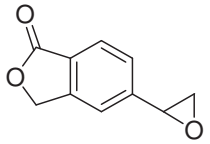
TMS como referencia interna en soluciones de CD_3OD. Las constantes de acoplamiento (J) se indicaron en hercios (Hz). La cromatografía analítica quiral se realizó normalmente en uno de las columnas Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA, o Chiralcel OJ (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con el porcentaje indicado de etanol en hexano (% de Et/Hex) o isopropanol en heptano (% de IPA/Hep) como sistemas de disolventes isocráticos. La cromatografía preparativa quiral se realizó en una de las columnas Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Ciralcel IA o Chiralcel OJ (20 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con los sistemas de disolventes isocráticos deseados identificados sobre cromatografía analítica quiral o por condiciones de fluidos supercríticos (SFC). Cuando se proporcionan los tiempos de retención, éstos no pretenden ser una característica definitiva de un compuesto particular, ya que los tiempos de retención variarán dependiendo de las condiciones cromatográficas y equipamiento usado.

Aparte de cuando el producto de cristal se indica en el Ejemplo 3B (Método 2), la terminología referente al proceso de cristalización, cristales o similares en la sección de Intermedios y Ejemplos se usa para describir el proceso y el producto resultante de la precipitación de un producto sólido de la solución y no significa necesariamente que se haya determinado que el sólido precipitado esté en una forma física cristalina.

Las abreviaturas usadas en este documento incluyen: $-C(O)CH_3$ (Ac); ácido acético (AcOH); $-OC(O)CH_3$ (OAc); acuoso (ac.); Cbz (benciloxicarbonilo); *N*;*N*-diisopropiletilamina (DIEA); dietilamina (DEA); *N*;*N*-dimetilformamida (DMF); acetato de etilo (EtOAc); éter dietílico (éter o Et_2O); éter de petróleo (PE); gramo(s) (g); hora(s) (h); 2-propanol (IPA); alcohol iso-butílico (IBA); espectro de masas (ms o MS); microlitro (s) (µl); miligramo(s) (mg); mililitro(s) (ml); milimoles (mmol); minuto(s) (min); metil t-butil éter (MTBE); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP); tiempo de retención (t_R); temperatura ambiente (ta o TA); solución ac. saturada de cloruro sódico (salmuera); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); cromatografía ultrarrápida (FC); cromatografía líquida (LC); cromatografía-espectrometría de masas (LCMS o LC-MS); cromatografía de fluidos supercríticos (SFC); *t*-butiloxicarbonilo (Boc o BOC); trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST); diclorometano (DCM); dimetilacetamida (DMA; DMAC); dimetilsulfóxido (DMSO); 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP); ácido acético (HOAc); ácido 3-cloroperoxibenzoico (m-CPBA); metilo (Me); metanol (MeOH); N-bromosuccinamida (NBS); cromatografía de capa fina (TLC); hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H); Tmax (temperatura máxima); nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP).

Lo siguiente son procedimientos representativos para la preparación de los compuestos usados en los siguientes Ejemplos, o que pueden estar sustituidos por los compuestos usados en los siguientes Ejemplos que puede que no estén disponibles en el mercado.

INTERMEDIO 1



5-Oxirano-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-Alil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Un matraz de 4 bocas de 22 l de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un termopar, un burbujeador de nitrógeno y un condensador se cargó con 5-bromoftaluro (650 g, 3,0 mol), aliltri-n-butilestaño (1200 g, 3,6 mol), *tetraquis* trifenilfosfina paladio (100 g, 0,089 mol), cloruro de litio (250 g, 5,9 mol) y tolueno (8,8 l). La mezcla se evacuó y se lavó abundantemente 3 veces con nitrógeno y después se agitó a 100ºC durante 4 horas. Después de enfriar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, al 0->40%) para proporcionar 5-alil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,11-5,18 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 175,1; t_R = 2,9 min.

Etapa B: 5-(2-Hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se disolvió 5-alil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,53 g, 8,78 mmol) en metanol (30 ml). Se añadió THF para solubilizar el material de partida. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo seco-acetona (-78ºC) y se burbujeó ozono en la reacción hasta que el color de la mezcla cambió a naranja. Se burbujeó nitrógeno en la reacción durante un minuto para retirar el exceso de ozono. Se añadió borohidruro sódico (0,65 g, 2,9 mmol) a -78ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y después se recogió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,99 (m, 2H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 179,1; t_R = 1,4 min.

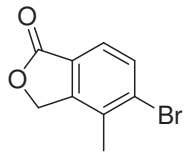
Etapa C: 5-Oxirano-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,50 g, 2,8 mmol) y Et_3N (0,65 ml, 4,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml, 3,1 mmol) a 0ºC. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo (LC/MS: $[(M+1)]^+ = 257,2$; $t_R = 0,45$ min) se disolvió de nuevo en diclorometano (5 ml), se trató con DBU (0,80 ml, 5,3 mmol) y se agitó durante 2 h. La supervisión por TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La olefina resultante (LC/MS: $[(M+1)]^+ = 161,2$; $t_R = 0,86$ min) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (0,90 g, 3,7 mmol) a 0ºC. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5-> 80%:hexano) para proporcionar la 5-oxirano-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,05 (dd, *J* = 2,6, 3,9 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 4,3, 5,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 2,4, 5,5 Hz, 1H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 177,1$; $t_R = 0,32$ min.

INTERMEDIO 2



5-Bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: (3-Bromo-2-metilfenil)metanol

A una solución de ácido 3-bromo-2-metil benzoico (35 g, 163 mmol) en THF (200 ml) se le añadió complejo de boro-THF (1,0 M, 212 ml, 212 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 24 h. El análisis por TLC mostró una sola mancha de producto. La reacción se interrumpió con agua. El disolvente THF se retiró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con HCl 1 N, carbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir (3-bromo-2-metilfenil)metanol.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

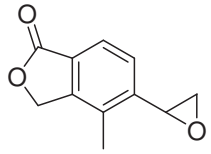
Etapa B: 5-Bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con (3-bromo-2-metilfenil)metanol (6,0 g, 30 mmol) se le añadió una solución 1 M de TFA de trifluoroacetato de talio (16,2 g, 29,8 mmol). La mezcla se agitó a

TA durante una noche. El análisis por TLC no mostró material de partida restante. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se bombeó a alto vacío durante 30 min para asegurar la retirada completa de TFA. Después, al residuo se le añadieron cloruro de paladio (II) (529 mg, 2,98 mmol), cloruro de litio (2,53 g, 59,7 mmol), óxido de magnesio (2,41 g, 59,7 mmol) y MeOH (150 ml). La reacción se lavó abundantemente dos veces con CO y se mantuvo en una atmósfera de CO a temperatura ambiente. El análisis por LC mostró una mancha grande de producto en 2 horas. A esta solución se le añadió acetato de etilo para precipitar las sales. La solución de color negro se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

INTERMEDIO 3



4-Metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-Etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadieron 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (598 mg, 4,47 mmol), vinil trifluoroborato potásico (507 mg, 2,23 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (182 mg, 0,223 mmol) y TEA (0,622 ml, 4,47 mmol) a 10 ml de etanol en un tubo para microondas de 20 ml. El tubo se cerró herméticamente, se desgasificó y después se calentó a 140ºC durante 20 min. El análisis por LC-MS mostró un pico de producto. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía MPLC usando una columna Redi-sep de 120 g y un sistema de disolvente de EtOAc al 0-80%/hexano para producir 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03(dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). LC-MS: M+1 = 175; t_R = 2,42 min.

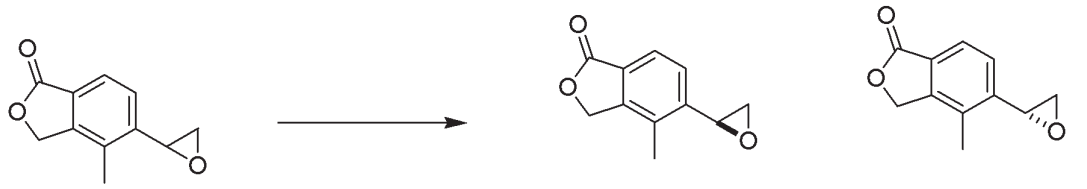
Etapa B: 4-Metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadió 5-etenil-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,46 g, 8,38 mmol) a DCM (25 ml) a 0ºC, después se añadió mCPBA (2,89 g, 16,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía MPLC a través de una columna Redi-sep de

120 g eluyendo con un sistema de disolvente de EtOAc al 0-80%/hexano para producir la 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona diana. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,27 (t, J = 4 Hz, 1 H), 2,735 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

LC-MS: M+1 = 191; t_R = 2,2 min.

INTERMEDIOS 3A Y 3B (Método 1)



3A: 4-Metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

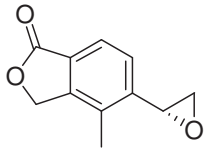
3B: 4-Metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se resolvió 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona racémica sobre una columna ChiralPak® AD-H (5 x 25 cm) en condiciones de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) sobre un instrumento de SFC preparativa Berger MGIII. El racemato se diluyó hasta un columna de 50 mg/ml en 1:1 de DCM:MeOH. La separación se realizó usando EtOH al 10%/CO_2, caudal 200 ml/min, 100 bar, 25ºC. Se aplicaron de forma espaciada inyecciones de 500 µl cada 2,12 min. El epóxido rápido (4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona, 3B) eluyó a 5,2 min y el epóxido lento (4-metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona, 3A) eluyó a 5,6 min.

Como alternativa, la resolución también puede conseguirse usando una fase móvil de MeOH al 8%/CO_2 al 98% con un caudal de 100 ml/min. En este caso, la muestra se preparó por disolución en metanol, 20 mg/ml, y usando un volumen de 1 ml por inyección. Después de la separación, las fracciones se retiraron por secado mediante un evaporador rotatorio a una temperatura de baño de 40ºC.

La estereoquímica absoluta de cada enantiómero se dedujo basándose en la determinación de la estructura del cristal de rayos X de un compuesto final preparado con 3B (EJEMPLO 2A), y por análisis por H RMN del éster de Mosher y del éster de Trost de ésteres preparados partiendo de 3B (se usó 4-[(2*R*)-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado como se describe en la síntesis del INTERMEDIO (*R*)-8). Ambos isómeros de epóxido encuentran utilidad en la presente invención.

INTERMEDIO 3B (Método 2)



4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 3-hidroximetil-2-metil fenol

En un matraz FR de 3 bocas y de 5 l equipado con un agitador situado en la parte superior se cargaron NaBH4 (87,0 g, 2,30 mol) y THF (3,0 l) y la suspensión resultante se enfrió a 10ºC. Después, a la suspensión se le añadió en porciones 3-hidroxi-2-metil ácido benzoico (175 g, 1,15 mol) durante 20 min (Tmax 17ºC). Se formó una suspensión agitable y se dejó que se desarrollara durante 45 min más a 10-15ºC, después de lo cual se añadió lentamente BF_3-OEt_2 (321 ml, 2,53 mol) durante 1,5 horas. Se dejó que la suspensión se desarrollara a 10ºC-15ºC durante 2 h y después se ensayó para determinar si la reacción se había completado (conversión del 98,5%). La suspensión se enfrió a < 10ºC y se inactivó lentamente con 931 ml de MeOH *durante 1,5 h (desprendimiento de gas).* Se dejó que la suspensión resultante se desarrollara durante una noche a t.a. El lote se enfrió a < 10ºC y después se inactivó con HCl 1 N (1,5 l) para dar una solución homogénea (pH de la solución ~ 1), que se dejó que se desarrollara durante 30 min y después los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria hasta alcanzar aproximadamente 1,8 l de volumen de reacción total (la temperatura del baño se ajustó a 50ºC; la temp. interna de concentrado después de la evaporación rotatoria era de ~40ºC). La suspensión se mantuvo a 45ºC durante 30 min y después se enfrió lentamente a 15ºC. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua fría (15ºC) (2 x 300 ml), proporcionando 3-hidroximetil-2-metil fenol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,11 (s, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

Etapa B: 4-Bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol

Se disolvió 3-hidroximetil-2-metil fenol (113,9 g, 824,0 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (850 ml) y ácido trifluoroacético (750,0 ml, 9,735 mmol) en un matraz de 5 l y de 3 bocas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -33ºC. Se añadió N-bromosuccinimida (141 g, 791 mmol) durante 15 minutos, con la temperatura durante la adición en el intervalo de -35 a -33ºC. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min más, tiempo durante el cual la temperatura disminuyó hasta -40ºC. El baño de refrigeración se retiró y el carbonato potásico (741,0 g, 5,358 mmol) se diluyó con agua hasta que se añadió un total de 1,0 l. Se observó desprendimiento de gas, y la temperatura aumentó hasta 25ºC. Se añadió MTBE (1,5 l) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron. La capa acuosa se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con MTBE (1 l) + EtOAc (500 ml) y con después MTBE (500 ml) + EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (240 ml) y se secaron sobre sulfato sódico.

El sulfato sódico se retiró por filtración, se lavó con más cantidad de MTBE y se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (684 ml, 2 volúmenes) y la suspensión se calentó a 40ºC para producir una solución homogénea. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron seis volúmenes de heptano y la suspensión se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y los cristales se lavaron con 4:1 de heptano:MTBE (500 ml), seguido de heptano (500 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H)

Etapa C: 5-Hidroxi-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona

En un matraz de 3 bocas y de 2 l equipado con un agitador situado en la parte superior, entrada de N_2 y condensador se cargaron 4-bromo-3-hidroximetil-2-metil fenol (100 g, 461 mmol), CuCN (83,0 g, 921 mmol), y DMF (500 ml). La solución se roció con N_2 durante 15 min y después calentó a 145ºC para obtener una solución homogénea. Se dejó que la solución se desarrollara a 145ºC durante 2 h y después la mezcla de reacción se enfrió a 95ºC. Se añadieron 41,5 ml de agua (rociada con N_2) y se dejó que la reacción se desarrollara durante 20 h. La reacción se enfrió a TA y después los sólidos se filtraron a través de solka flok y la torta se lavó con 50 ml de DMF. A un matraz de 3 l que contenía 1 l de EtOAc se le añadió el filtrado de DMF. Se formó un recubrimiento de precipitado en el fondo del matraz. La suspensión de DMF/EtOAc se filtró a través de solka flok y la torta se lavó con 250 ml de EtOAc. El filtrado resultante se lavó con una solución al 5% de salmuera (3 x 500 ml). Las capas acuosas se extrajeron con 500 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se evaporaron. Los sólidos se suspendieron en 250 ml de MTBE a TA y después se filtraron y se lavó con 100 ml de MTBE. Los sólidos se secaron al vacío a TA, proporcionando 5-hidroxi-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,52 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

Etapa D: 4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

Se suspendió 5-hidroxi-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (46,8 g, 285 mmol) en diclorometano (935 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador situado en la parte superior en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (59,5 ml, 427 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 3,8ºC. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (67,4 ml, 399 mmol) mediante un embudo de adición durante 50 min, manteniendo la temperatura <10ºC. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 min más, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y después se agitó con DARCO® KB (carbono activado, 25 g) durante 15 min. La mezcla bifásica se filtró sobre

Solka floc, lavando con más cantidad de diclorometano, y se transfirió a un embudo de decantación, después de lo cual se diluyó con más cantidad de agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera al 10% (200 ml). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El sólido de color naranja-rojo se absorbió sobre gel de sílice (27,5 g) y se eluyó a través de un lecho corto de gel de sílice (271 g) con acetato de etilo al 25%/hexanos. La solución resultante se concentró al vacío, cristalizando el producto durante la concentración. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con heptano y se secó al vacío y nitrógeno, proporcionando 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)

Etapa E: 5-(1-Butoxi-vinil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona

En un matraz de 3 bocas y de 1 l se cargaron 4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (63,0 g, 213 mmol), DMF (315 ml), butil vinil éter (138 ml, 1063 mmol)) y después Et_3N (35,6 ml, 255 mmol). La solución se roció con N_2 durante 20 min. A la solución se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (1,19 g., 5,32 mmol) y DPPP (2,41 g., 5,85 mmol) y se roció durante 10 min más y después se calentó a 80ºC. Después de un tiempo de desarrollo de 1 h, la solución se enfrió a <10ºC, después se inactivó con 630 ml de EtOAc y se lavó con NH_4Cl al 5% (2 x 315 ml), salmuera al 10% (2 x 315 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se lavó abundantemente con EtOAc (3 x 100 ml) para retirar el exceso de butil vinil éter, proporcionando 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona en bruto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

Etapa F: 5-(2-Bromo-acetil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona

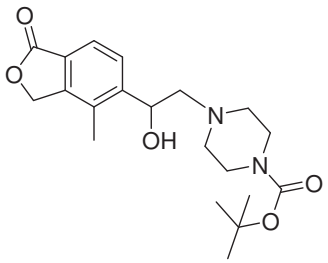
A un matraz de 3 bocas y de 1 l equipado con un agitador situado en la parte superior se le añadieron 5-(1-butoxi-vinil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona en bruto (55,8 g) y THF (315 ml). La solución se enfrió a < 5ºC, después de lo cual se añadió agua (79 ml) y la solución se mantuvo a <5ºC. Después, se añadió en porciones NBS (41,6 g) mientras se mantenía Tmax = 19ºC. Después, la solución se calentó a TA durante 30 minutos. Se añadió HBr (al 48%, 0,241 ml) y se dejó que la reacción se desarrollara a TA durante aproximadamente 1 h, después de lo cual al lote se le añadieron 236 ml de agua. Se uso un baño de agua para mantener la temp. a 20ºC. Se añadieron 315 ml más de agua (composición del disolvente 1:2 de THF:agua) y la suspensión se enfrió a 15ºC. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con 1:2 de THF:agua fría (15ºC):150 ml de lavado de desplazamiento seguido de 100 ml de lavado de la suspensión. Los sólidos se secaron al vacío a TA para proporcionar 5-(2-bromo-acetil)-4-

metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)

Etapa G: 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se cargó 5-(2-bromo-acetil)-4-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (48,8 g., 181 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y de 5 l equipado con un agitador situado en la parte superior, termopar y manto de calentamiento. Se añadió 2-propanol (1,22 L), seguido de 610 ml de tampón fosfato potásico 0,1 M a pH 7. La solución de tampón (610 ml) se cargó en un erlenmeyer de 1,0 l y al erlenmeyer se le añadieron 2,44 g de NADP y se removió para producir la disolución. Al matraz erlenmeyer se le añadió una enzima reductora, KRED MIF-20 (2,44 g) (disponible en Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, tel. 1-650-421-8100) y la mezcla se removió para disolver los sólidos. La solución resultante se añadió al matraz de fondo redondo de 5 l, que después se calentó a 28ºC y se dejó que se desarrollara durante 6 horas, momento en el que la reacción se enfrió a TA y se añadió trietilamina (50,2 ml, 360 mmol). La solución resultante se dejó que se desarrollara a 40ºC durante 1 h. La solución de suspensión clara se enfrió a TA, después de lo cual se añadieron 122 g de NaCl. Se dejó que la solución se desarrollara a TA y después se extrajo con 1,22 l de acetato de isopropilo (IPAc). La capa acuosa se extrajo de nuevo con 400 ml de IPAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 400 ml de una solución al 20% de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes se recogieron en 100 ml de IPAc (suspensión espesa). Se añadieron hexanos (400 ml), se dejó que la suspensión se desarrollara a TA y después se filtró y se lavó con una solución 5:1 de Hexanos:IPAc (150 ml). Los sólidos cristalinos se secaron al vacío a TA para proporcionar 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10 (dd, *J* = 4,0, 2,8, 1H), 3,26 (dd, *J* = 5,6, 4,0, 1H), 2,72 (dd, *J* = 5,6, 2,8, 1H), 2,42 (s, 3H)

INTERMEDIO 4

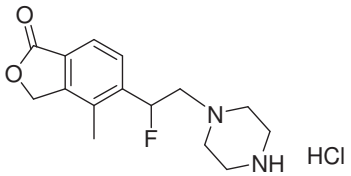


4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A un tubo para microondas de 25 ml se le añadieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 9,0 mmol, 1,5 equiv.). A la mezcla se le añadió EtOH (15 ml). La reacción se calentó en un aparato de microondas a 150ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida produciendo 4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,80 (1H, s), 7,26 (1H, s), 5,25 (2H, s), 5,10 (1H, d x d, *J* = 3,0 Hz, *J* = 10,8 Hz), 3,50 (4H, m), 2,73 (2H, m), 2,53-2,40 (4H, m), 2,28 (3H, s, Me), 1,47 (9H, s). LC-MS (IE, *m/z*): 377,1 $[M + 1]^+$; t_R = 2,1 min.

INTERMEDIO 5



Clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

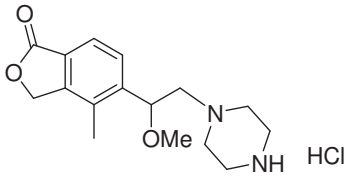
Etapa A: 4-[2-Fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió 4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,500 g, 1,46 mmol) a un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación y se disolvió en THF (4 ml). A la solución se le añadieron DAST (0,232 ml, 1,76 mmol) y trietilamina (0,175 ml, 1,33 mmol) y posteriormente se agitó durante 45 min; el análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se absorbió sobre gel de sílice y se cargó en una columna de sílice. Se obtuvo el compuesto 4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa B: Clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se trató 4-[2-fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,18 g) con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad. El análisis por LC indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación del compuesto clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. ^{1}H RMN (DMSO, 500 MHz), δ 7,744 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,612 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,264-6,167 (m, 1H), 5,382 (s, 2H), 3,362-3,309 (m, 2H), 3,255-3,125 (m, 8H), 3,078-3,049 (m, 1H), 2,499 (s, 3H).

INTERMEDIO 6



Clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

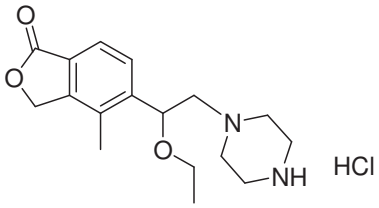
Etapa A: 4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se combinó 4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,10 g, 0,27 mmol) en un matraz de 50 ml con DMF (2 ml) y DCM (1 ml) y el matraz se puso en un baño de refrigeración a -20ºC. Después, la mezcla se trató con NaH (0,021 g, 0,53 mmol) y se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de yodometano (0,0414 ml, 0,664 mmol) a -20ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más después de lo cual el análisis por LC así como por TLC (MeOH al 5% en DCM) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se absorbió sobre gel de sílice donde se separó sobre una columna de sílice; se aisló para obtener 4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa B: Clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se trató 4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]-piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El análisis por LC indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación del compuesto de clorhidrato 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. ^{1}H RMN (DMSO, 500 MHz), δ 7,747 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,577 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,402-5,388 (m, 2H), 5,113 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,850 (s, 3H), 3,496-3,327 (m, 8H), 3,228-3,140 (m, 3H), 2,500 (s, 3H).

INTERMEDIO 7



Clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 4-[2-(Etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió 4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,15 g, 0,40 mmol) en un matraz de 50 ml en DMF (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) y el matraz se puso en un baño de refrigeración a -30ºC. Después, la mezcla se trató con NaH (0,023 g, 0,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos seguido de tratamiento con yodoetano (0,080 ml, 0,99 mmol) a -30ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más después de lo cual el análisis por LC así como por TLC (MeOH al 5% en DCM) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se absorbió sobre gel de sílice donde se separó sobre una columna de sílice para producir 4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

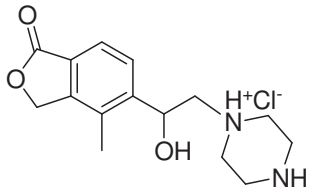
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,683 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,554 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,200 (s, 2H), 3,356 (s, 1H), 2,899-2,810 (m, 5H), 2,703-2,660 (m, 8H), 2,253 (m, 2H), 1,405 (s, 3H), 1,386 (s, 9H).

Etapa B: Clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se trató 4-[2-(etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El análisis por LC indicó la retirada completa del grupo Boc y la formación de clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LC-MS (IE, *m/z*): 305 $[M + 1]^+$; t_R = 0,69 min.

INTERMEDIO 8

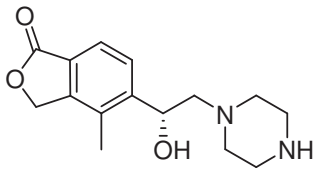


Cloruro de 1-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-io

Se trató 4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,1 mmol, 1,0 equiv.) con HCl 4 N en dioxano (4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se concentró. El producto se secó por bombeo de alto vacío durante 6 h. A menudo, el intermedio se convierte en la base libre correspondiente antes de su uso repartiéndose entre una solución saturada de Na_2CO_3 y $CHCl_3$-IPA (3:1).

LC-MS (IE, *m/z*): 277,1 $[M + 1]^+$; t_R = 0,4 min.

INTERMEDIO (*R*)-8 (base libre)

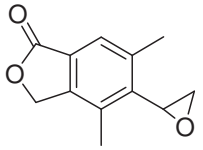


5-[(1*R*)-1-Hidroxi-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1020 mg, 5,40 mmol) y un barra de agitación se le añadieron 1-Boc piperazina (800 mg, 4,3 mmol) y EtOH (15 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato microondas a 150ºC durante 1 hora. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexanos-EtOAc con EtOH al 10%:gradiente del 0~100%) y el disolvente se retiró para producir 4-[(2*R*-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS M+1 (calc. 377,20, encontrado 377,13). El producto se trató con TFA durante 15 minutos para retirar el grupo Boc. Después de la retirada de TFA a presión reducida, el residuo se recogió en $NaHCO_3$ ac. y se extrajo de nuevo con $CHCl_3$-IPA (3:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para producir 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,38, 5,35 (AB system, *J* = 15,4, *J* = 16,7, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,9 Hz, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M+1]^+$ = 277,03,

INTERMEDIO 9



4,6-Dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: Ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico

Se disolvieron ácido 2,4-dimetilbenzoico (7,00 g, 46,6 mmol) y NBS (12,4 g, 69,9 mmol) en TFA (150 ml). Después, la mezcla se calentó a 50ºC durante una noche. El análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM, se absorbió sobre gel de sílice y se cargó sobre una columna de MPLC de sílice para la separación. El producto deseado se separó usando el sistema de disolvente de hexanos/EtOAc (1/1) para producir ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico. El ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico isomérico indeseado también se aisló. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,868 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,793 (s, 3H), 2,526 (s, 3H).

Etapa B: (3-Bromo-2,4-dimetilfenil)metanol

Se trató ácido 3-bromo-2,4-dimetilbenzoico (6,50 g, 28,4 mmol) en THF (50 ml) con complejo de borano-tetrahidrofurano (42,6 ml, 42,6 mmol) y se agitó durante 12 h. El análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El (3-bromo-2,4-dimetilfenil)metanol resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (CDCl3, 500 MHz), δ 7,227 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,122 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,730 (m, 2H), 2,492 (s, 3H), 2,456 (s, 3H).

Etapa C: 5-Bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadieron (3-bromo-2,4-dimetilfenil)metanol (2,0 g, 9,3 mmol) y trifluoroacetato de talio (III) (7,50 g, 14,0 mmol) a un matraz de 250 ml que contenía una barra de agitación. Después, el matraz se puso en un baño de refrigeración a 0ºC. Al matraz se le añadió lentamente TFA (150 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El TFA se retiró a presión reducida a 30ºC y el residuo resultante se disolvió de nuevo en dicloroetano y se concentró dos veces (2 x 100 ml). Después, el residuo se bombeó a alto vacío durante 45 min. Después, al residuo seco se le añadieron dicloruro de paladio (165 mg, 0,930 mmol), cloruro de litio (788 mg, 18,6 mmol) y cloruro de magnesio (750 mg, 18,6 mmol). La mezcla resultante se disolvió en MeOH (160 ml). Después, la mezcla se desgasificó y se purgó (3 veces) con CO. El matraz en una atmósfera de CO se agitó a temp. ambiente durante 4 horas; el color de la mezcla de reacción cambió de blanco a crema y después a parduzco. Después, el color de la reacción finalmente cambió de parduzco a negro después de lo cual la reacción se había completado como se manifestó mediante el análisis por LC así como por TLC (hexanos/ EtOAc = 1/0,3). Después, la mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1 l que contenía DCM (400 ml) y EtOAc (400 ml). Después, la solución se pasó a través de un lecho de celite y se aclaró varias veces con DCM hasta que todo el material orgánico había pasado. Después, la solución se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM, se absorbió sobre gel de sílice y se separo sobre una columna de sílice para dar 5-bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LC-MS: M+1 = 242.

Etapa D: 5-Etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se combinaron juntos 5-bromo-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (375 mg, 1,56 mmol), vinil trifluoroborato potásico (417 mg, 3,11 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (127 mg, 0,156 mmol) y trietilamina (409 µl, 3,11 mmol) en EtOH (10 ml) y se calentaron a 140ºC durante 30 min. El análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaCl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo resultante se disolvió de nuevo en diclorometano, se absorbió sobre gel de sílice, se concentró y se cargó sobre una

columna MPLC sobre sílice para la separación para producir 5-etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

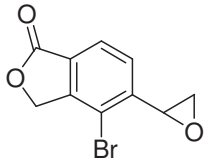
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,626 (s, 1H), 6,771-6,712 (m, 1H), 5,746-5,723 (m, 1H), 5,383-5,346 (m, 1H), 5,254 (s, 2H), 2,415 (s, 3H), 2,349 (s, 3H).

Etapa E: 4,6-Dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se combinaron juntos 5-etenil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (150 mg, 0,797 mmol) y mCPBA (275 mg, 1,59 mmol) en DCM (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$, una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo resultante se disolvió de nuevo por DCM, se absorbió sobre gel de sílice, se concentró y se cargó en una columna de sílice para la separación dando 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,591 (s, 1H), 7,296 (s, 1H), 5,252 (s, 2H) 4,028 (s, 1H), 3,762-3,749 (m, 1H), 3,299 (s, 1H), 2,524 (s, 3H), 2,423 (s, 3H).

INTERMEDIO 10



4-Bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 4,5-Dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (12,0 g, 56,3 mmol) y NBS (15 g, 84 mmol). Después, se añadió ácido tríflico (50 ml) a 0ºC y la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 días. El análisis por TLC de la mezcla de reacción mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se vertió en hielo y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se sometió por purificación sobre una columna de MPLC de sílice para dar 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. LC-MS: M+1 = 291

Etapa B: 4-Bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se calentaron 4,5-dibromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (3,00 g, 10,3 mmol), viniltrifluoroborato potásico (12,7 g, 20,6 mmol) y Pd (dppf)Cl_2 (839 mg, 1,03 mmol) en TEA (2,7 ml) y EtOH (15 ml) a 60ºC durante 2 h. El análisis por TLC mostró una reacción limpia y completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se sometió a purificación sobre gel de sílice para dar 4-bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

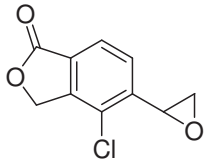
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,867 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,768 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,184-7,127 (m, 1H), 5,957 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,643 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,251 (m, 2H).

Etapa C: 4-Bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 4-bromo-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (2,00 g, 8,37 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió lentamente mCPBA (2,60 g, 8,37 mmol) a 0ºC. El matraz se calentó a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 12 horas. El análisis por TLC así como por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso, $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,896 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,547 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,274 (m, 2H), 4,273 (s, 1H), 3,314 (s, 1H), 2,733 (s, 1H).

INTERMEDIO 11



4-Cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 2-Cloro-3-(hidroximetil)fenol

A una solución de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (8,10 g, 51,7 mmol) en MeOH se le añadió $NaBH_4$ (1,96 g, 51,7 mmol) a 0ºC. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. El análisis por TLC mostró una conversión limpia en una mancha más polar. La reacción se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol en bruto se usó en la Etapa B sin purificación adicional.

Etapa B: 4-Bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol

Al matraz cargado con 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol de la Etapa A y una barra de agitación se le añadieron NBS (10,8 g, 60,5 mmol) y TFA (50 ml). La reacción se dejó en agitación durante 16 horas a t.a.. El análisis por TLC mostró la reacción completa en este punto. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Un par de regioisómeros se recogieron de la separación. La mancha menos polar era el 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol deseado de acuerdo con análisis de RMN noe.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H).

Etapa C: 4-Cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con 4-bromo-2-cloro-3-(hidroximetil)fenol (2,44 g, 10,3 mmol) y una barra de agitación se le añadieron CuCN (2,76 g, 30,8 mmol) y DMF (25 ml). El matraz se equipó con un condensador y se purgó tres veces con nitrógeno. Después, la solución se calentó a 145ºC durante 2 horas. En este momento, a la reacción se le añadió mediante una jeringa agua (0,555 ml, 30,8 mmol) y la reacción se mantuvo a 100ºC durante 24 horas más. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de una capa de celite para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con NH_4OAc saturado, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se recogió 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona después de la retirada de disolventes. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,13 (ancho, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

Etapa D: 4-Cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución fría de 4-cloro-5-hidroxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,39 g, 7,53 mmol) en DCM (25 ml) se le añadieron base de Hunig (3,29 ml, 18,8 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,54 ml, 15,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. El análisis por TLC mostró el consumo completo de todo el MP. La reacción se diluyó con hexano y se lavó con agua. La solución se secó con sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio de triflato.

LC-MS (M+1 = 317).

Al triflato se le añadieron una barra de agitación, viniltrifluoroborato potásico (1,33 g, 9,90 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,243 g, 0,332 mmol), trietilamina (1,89 ml, 13,3 mmol) e iso-propanol (50 ml). La mezcla se purgó tres veces con nitrógeno y se calentó a 60ºC durante 2 horas. El análisis por TLC mostró la reacción completa en este punto. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

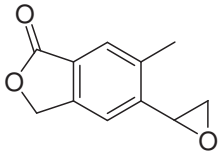
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 11, 17,5 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H).

Etapa E: 4-Cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 4-cloro-5-etenil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,1 g, 5,7 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió m-CPBA (1,9 g, 8,5 mmol). La solución se dejó en agitación a TA durante 16 horas. El análisis por TLC y LC mostró la formación del producto deseado, junto con un poco de material de partida intacto. La reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y Na_2CO_3, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir 4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

INTERMEDIO 12 (racemato y enantiómeros individuales)



6-Metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-Prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (15,0 g, 70,4 mmol), alil-tributil-estannano (25,6 g, 77,5 mmol), LiCl (11,8 g, 282 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,2 g, 1,0 mmol) en 100 ml de tolueno se calentó en una atmósfera de N_2 a 90~100ºC durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con 250 ml de EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una columna (DCM/Éter de petróleo = 1:5) para dar 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

Etapa B: 5-(2-Hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

En una solución de 5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (13,5 g, 45,2 mmol) en 200 ml de DCM/MeOH (V/V = 1:1) se burbujeó O_3 a -78ºC durante 30 min y N_2 se burbujeó durante 15 min más a -78ºC. Después, se añadieron 20 ml de Me_2S y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche antes de la concentración a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y después se enfrió a 0ºC. Se añadió en porciones $NaBH_4$ (5,90 g, 155 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 1 h, después se inactivó con ácido cítrico (ac.) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (ac.) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para dar 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92~3,98 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Etapa C: 5-(2-Hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución enfriada (0ºC) de 5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (9,00 g, 50,6 mmol) en 100 ml de TfOH se le añadió NIS (12,5 g, 55,6 mmol), después la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h y después se vertió en hielo-agua (500 ml). La solución se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para dar la 5-(2-

hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona deseada (6 g) y el subproducto isomérico 5-(2-hidroxietil)-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,93 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Etapa D: 5-(2-Hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (6,00 g, 19,7 mmol) y una barra de agitación se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (452 mg,0,493 mmol), PPh_3 (1 g, 4 mmol) y NMP (50 ml). La mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 50ºC durante 10 min seguido de la adición de CuI (375 mg, 1,97 mmol). Después de que la mezcla se calentara durante 10 min más, se añadió $Sn(CH_3)_4$ (5,30 g, 29,6 mmol) en la reacción y se calentó a 120ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLCpara dar 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

Etapa E: Metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo

A una solución de 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,20 g, 6,25 mmol) y TEA (2,5 g, 25 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió MsCl (1,40 g, 12,5 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo recogido se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa F: 5-Etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etilo (2,00 g, 7,41 mmol) y TEA (5 ml) en DCM (50 ml) se le añadió lentamente DBU (5 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó tres veces con HCl 2 N y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

Etapa G: 6-Metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 5-etenil-6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,00 g, 5,75 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,50 g, 17,4 mmol) en 50 ml de DCM a 0ºC. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel indicador de KI no cambió de color. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró. El residuo se purificó por columna de sílice para dar el producto 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

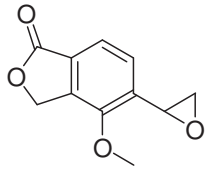
LC-MS M+1 (calc. 191, encontrado 191).

Los enantiómeros del producto se resolvieron por HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm de D.I., 5 µm; Fase móvil: metanol al 15% en MeCN).

Isómero A: LC-[MS M+1] 191.

Isómero B: LC-[MS M+1] 191.

INTERMEDIO 13



4-(Metiloxi)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: (3-Bromo-2-metoxifenil)metanol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico (4,0 g, 17 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml). La solución se enfrió a 0ºC. A la solución anterior se le añadió gota a gota complejo de borano/THF (1 *N*, 17,3 ml, 17,3 mmol). La solución se calentó a t.a. y se dejó en agitación a t.a. durante 15 h. La reacción se interrumpió con la adición de cloruro de amonio acuoso y se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N seguido de una solución acuosa de bicarbonato sódico, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó sin purificación.

LC-MS (IE, *m/z*): 200,95 $[M + 1\text{-}OH]^+$; t_R = 2,27 min.

Etapa B: 5-Bromo-4-metoxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con (3-bromo-2-metoxifenil)metanol (3,0 g, 14 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió trifluoroacetato tálico (10,0 g, 18,4 mmol, 1,3 equiv.). A la mezcla anterior se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h y después se concentró. El TFA en exceso se retiró usando una bomba de alto vacío. Al residuo se le añadieron cloruro de paladio (245 mg, 1,38 mmol, 0,1 equiv.), óxido de magnesio (1,10 g, 27,6 mmol, 2,0 equiv.) y metanol (35 ml). La reacción se lavó abundantemente tres veces sobre monóxido de carbono y se agitó en una atmósfera de CO a t.a. durante 2 h. A esta solución se le añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones que contenían 5-bromo-4-metoxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona se concentraron. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,72 (1H, aromático, d, *J* = 8,0 Hz), 7,49 (1H, aromático, d, *J* = 8,0 Hz), 5,44 (2H, s, CH_2 lactona), 4,00 (3H, s, Me). LC-MS (IE, *m/z*): 244,88 $[M + 1]^+$; t_R = 2,67 min.

Etapa C: 4-Metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

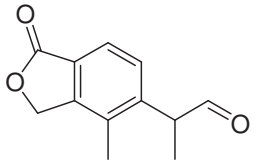
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 5-bromo-4-metoxi-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (430 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.), trifluoro(vinil)borato potásico (474 g, 3,5 mmol, 2,0 equiv.), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano(1:1) (144 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv.) y trietilamina (493 µl, 3,5 mmol, 2,0 equiv.). A la mezcla anterior se le añadió etanol (12 ml). El matraz se desgasificó y se cargó con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando biotage y los sistemas de disolventes (EtOAc al 0-50%/Hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para dar 4-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$,) δ en ppm: 7,62 (1H, aromático, d, *J* = 7,9 Hz), 7,55 (1H, aromático, d, *J* = 7,9 Hz), 7,02 (1H, -C<u>H</u>=CH_2, d x d, *J* = 11,3 Hz, *J* = 17,8 Hz), 5,79 (1H, -CH=C<u>H</u>$_2$, d, *J* = 17,7 Hz), 5,24 (1H, -CH=C<u>H</u>$_2$, d, *J* = 11,3 Hz), 5,39 (2H, C<u>H</u>$_2$-O-, s), 3,88 (3H, Me, s).

<u>Etapa D: 4-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona</u>

Se añadió 4-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (120 mg, 0,63 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0ºC y se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (327 mg, 1,89 mmol, 2,0 equiv.). Después, la mezcla se purgó con N_2 y se agitó a t.a. durante 18 h. A la solución anterior se le añadió agua (5 ml). El producto en bruto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano/EtOAc al 0-50%). Se obtuvo el producto deseado. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,56 (1H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 7,31 (1H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 5,50 (2H, m, CH_2 lactona), 4,23 (1H, m), 4,02 (3H, s, Me), 3,22 (1H, m), 2,72 (1H, m).

INTERMEDIO 14



<u>2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanal</u>

<u>Etapa A: 4-Metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona</u>

Una mezcla de 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (980 mg, 4,3 mmol), alil-tributil-estannano (1,7 g, 5,2 mmol), LiCl (550 mg, 12,9 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 g) en tolueno anhidro se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de N_2 durante una noche. El

disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

Etapa B: Ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético

A una solución en agitación de 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (2,10 g, 11,2 mmol) en CCl_4 (50 ml), acetonitrilo (50 ml) y agua (75 ml) se le añadieron peryodato sódico (12 g, 55,8 mmol) y óxido de rutenio hidrato (210 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 100 ml de DCM y 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético.

Etapa C: (4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acético (100 mg, 0,48 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota N,N-bis(1-metiletil)imidocarbamato de 1,1-dimetiletilo (485 mg, 2,50 mmol) a 0ºC en una atmósfera de N_2. Después, la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con HCl 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Etapa D: 2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetato de 1,1-dimetiletilo (770 mg, 3,1 mmol) en 30 ml de THF anhidro se enfrió a -78ºC. A la reacción se le añadió gota a gota NaHMDS (4,0 mmol) a -78ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota CH_3I (462 mg, 3,20 mmol) a -78ºC. La reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato de 1,1-dimetiletilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 7,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

Etapa E: Ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico

A una solución de 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoato de 1,1-dimetiletilo (400 mg, 1,4 mmol) en 10 ml de DCM anhidro se le añadió gota a gota TFA (2,5 ml) a t.a.. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío para dar el ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa F: 5-(2-Hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de ácido 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanoico (300 mg, 1,4 mmol) en 18 ml de THF anhidro se le añadió gota a gota BH_3·THF (2 ml, 2 mmol) a 0ºC. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y después se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se inactivó con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar 5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

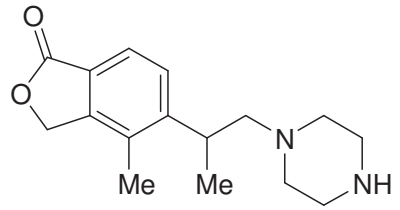
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,77(d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36~3,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa G: 2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanal

Se disolvió 5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (161 mg, 0,781 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (6 ml). A la solución anterior se le añadió peyodinano de Dess-Martin (397 mg, 0,937 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 2 h. A la reacción se le añadieron DCM (10 Ml), $Na_2S_2O_3$ (6 ml) y H_2O (6 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos y se formaron dos capas. La capa inferior se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 9,70 (1H, s, CHO), 7,79 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,28 (2H, s), 3,27 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,50 (3H, d, *J* = 7,2 Hz).

INTERMEDIO 15



4-Metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

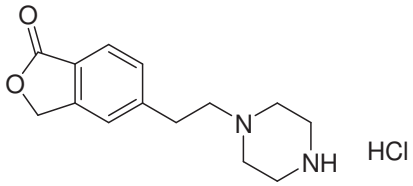
Etapa A: 4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propanal (100 mg, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) Boc-piperazina (91 mg, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml). A la solución anterior se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (208 mg, 0,98 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con bicarbonato acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se obtuvo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM). LC-MS (IE, *m/z*): 375,41 $[M + 1]^+$; t_R = 2,47 min.

Etapa B: 4-Metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se agitó 4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,43 mmol) en TFA (3 ml) a ta durante 3 h. La reacción se concentró y se bombeó en una bomba de alto vacío durante una noche para dar el producto deseado, que puede convertirse en su base libre repartiéndose entre un disolvente orgánico y una solución saturada de $NaHCO_3$. LC-MS (IE, *m/z*): 275,38 $[M + 1]^+$; t_R = 0,38 min.

INTERMEDIO 16



Clorhidrato de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-(1,3-Dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Un matraz de fondo redondo de 5 l de tres bocas equipado con una barra de agitación, una válvula refractaria, un termopar, un condensador y un manto de calentamiento se cargó con tetrafluoroborato de tri-t-butilo fosfonio (500 mg, 1,72 mmol), acetato de paladio (II) (250 mg, 1,1 mmol) y 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (100 g, 469 mmol). Al matraz se le añadió DMF (1,88 l) y la mezcla se desgasificó tres veces alternando el vacío y la purga con nitrógeno. Se añadió mediante una cánula una solución de bromo(1,3-dioxolan-2-ilmetil)cinc (1,033 l, 516 mmol) disponible en el mercado y la mezcla se desgasificó de nuevo tres veces. Después, la mezcla se calentó a 85ºC durante 5 h. El análisis por HPLC-MS indicó que la reacción no se había completado. La mezcla se agitó a 85ºC durante 5 h más. Después, la mezcla se dejó regresar a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 2-metil THF (2 l) y salmuera y la mezcla se agitó durante 5 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-metil THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con salmuera (4 l cada una), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 1,5 kg), eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en diclorometano para producir 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

MS: m/z 221 $(M+1)^+$.

Etapa B: (1-Oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

Se combinó 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (61 g, 280 mmol) con agua (2,2 l) en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con un adaptador Claisen, un termopar, un barra de agitación y un burbujeador de nitrógeno. Se añadió una solución de HCl acuosa (2 M, 1,14 l, 2,29 mol) y la mezcla resultante se calentó a 40ºC durante 8 h. Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con 2 l de

acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído.

MS: m/z 177 $(M+1)^+$.

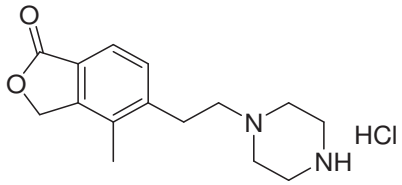
Etapa C: 4-[2-(1-Oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Un matraz de 5 l de fondo redondo de tres bocas equipado con un burbujeador de nitrógeno, un termopar y una barra de agitación se cargó con (1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (46,1 g, 262 mmol) y diclorometano (1 l). Se añadió 1-Boc-piperazina (48,7 g, 262 mmol) en 1 l de diclorometano y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (111 g, 523 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió agua (1 l) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de que el desprendimiento de gas disminuyera, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (1 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de una solución al 0-100% de metanol al 5%/DCM (Disolvente A) a DCM puro (Disolvente B) para producir 4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa D: Clorhidrato de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A 4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (120 g, 347 mmol) en dioxano (800 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (87,0 ml, 347 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se almacenó al vacío durante una noche para producir clorhidrato de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. Esta puede usarse como tal o convertirse en la base libre repartiéndose entre un disolvente orgánico y una solución saturada de $NaHCO_3$. MS: m/z 247 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 17



Clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 4-Metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un matraz cargado con 5-bromo-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (320 mg, 1,409 mmol) y una barra de agitación se le añadieron alil tri-n-butilestaño (0,655 ml, 2,11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (244 mg, 0,211 mmol), cloruro de litio (179 mg, 4,23 mmol) y tolueno (15 ml). La reacción se purgó con nitrógeno 2 veces y después se calentó a reflujo durante 4 horas. El producto se

separó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-metil-5-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

Etapa B: (4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

Una solución de la olefina anterior (220 mg, 1,2 mmol) en MeOH (20 ml) se enfrió a -78ºC. En esta solución se burbujeó con ozono hasta que la reacción se volvió de color azul. El nitrógeno se burbujeó a través de la reacción para retirar el exceso de ozono seguido de la adición de DMS (0,870 ml, 11,7 mmol). La reacción se dejó calentar hasta t.a.. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,78 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Etapa C: 4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (160 mg, 0,84 mmol) y 1-Boc piperazina (234 mg, 1,26 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron $NaCNBH_3$ (149 mg, 2,52 mmol) y unas gotas de ácido acético. La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 16 horas. El análisis por TLC en este punto mostró una reacción buena y completa. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución ac. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por MPLC. Se recogió 4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo después de la retirada de disolventes.

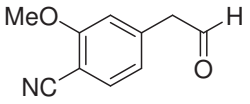
LCMS: m/z 361 $(M+1)^+$.

Etapa D: Clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se trató 4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (245 mg) con HCl 4 N en una solución de dioxano y la reacción se supervisó hasta que se completó. La mezcla se concentró para producir clorhidrato de 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. El clorhidrato puede convertirse en la base libre según se necesite repartiéndose el disolvente orgánico (EtOAc, DCM o IPA al 30%/$CHCl_3$) y una solución saturada de Na_2CO_3.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 12,4 (ancho, 1H), 9,80 (ancho, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,64-3,27 (m, 10H).

INTERMEDIO 18



2-(Metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa A: (3-Metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo

Se disolvió (4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (12 g, 57 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,70 g, 0,10 equiv.) seguido de trietilamina (9,6 ml, 69 mmol). Después, la solución se enfrió a -78ºC en un baño de hielo seco y acetona en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (9,6 ml, 57 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para producir (3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo, que se usó sin purificación adicional. LC/MS $[(M+1)- CO_2Et]^+ = 269,0$; $t_R = 3,5$ min.

Etapa B: (4-Ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo

Se disolvió (3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo (16,6 g) en dimetilformamida anhidra (100 ml). Se añadió cianuro de cinc (3,4 g, 29 mmol) y la solución se purgó vigorosamente con nitrógeno. Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5,6 g, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y diluir en agua (200 ml), se añadió acetato de etilo (400 ml) y la mezcla se filtró para retirar cualquier sólido. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después, los productos orgánicos secos se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida y se retiró el exceso de dimetilformamida por evaporación al vacío a 65ºC durante 1,5 h para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 2:3) para producir (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,0 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS $(M+1)^+ = 220,17$; $t_R = 1,36$ min.

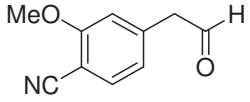
Etapa C: 4-(2-Hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo

Se añadió $LiBH_4$ (1,7 ml, 3,4 mmol, 2 M en THF) a una solución en agitación de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (0,50 g, 2,4 mmol) en THF (25 ml) a 0ºC. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-Hexanos (7:3 → 1:1) para dar 4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,88 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+ = 178,3$; $t_R = 2,1$ min.

Etapa D: 2-Metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

A una solución en agitación de 4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (1,5 g, 8,5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) a 0ºC se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (3,6 g, 8,5 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ saturado (40 ml) y $NaHCO_3$ saturado (40 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (70 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 1H, *J* = 1,1 Hz), 6,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 2H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 176,26; t_R = 1,98 min.

INTERMEDIO 18 (método 2)



2-(Metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

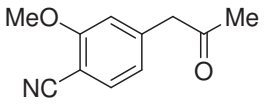
Etapa A: 2-(Metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo

A un matraz de 50 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 2-metoxi-4-bromobenzonitrilo (0,30 g, 1,4 mmol), *tetraquis* paladio (82 mg, 0,071 mmol), aliltri-n-butilestaño (0,877 ml, 2,83 mmol) y cloruro de litio (0,120 g, 2,83 mmol). Después, la mezcla resultante se disolvió en tolueno anhidro (16 ml); el matraz se puso en un baño de aceite y se calentó a 130ºC; el análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicó que la reacción se había completado. El matraz se retiró del baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente. En el matraz se vertió EtOAc (40 ml), la mezcla se transfirió en un embudo de decantación y se lavó con NaCl acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, se disolvió en DCM y se absorbió sobre gel de sílice. Después, el gel de sílice se cargó en una columna de sílice para la separación con los sistemas de disolventes de hexanos/EtOAc (1/0,3); esto dio 2-(metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo. LC-MS (IE, *m/z*): 174 $[M + 1]^+$; t_R = 2,10 min.

Etapa B: 2-(Metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

A un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron el compuesto 2-(metiloxi)-4-prop-2-en-1-ilbenzonitrilo (0,150 g, 0,866 mmol) y MeOH (8 ml). El matraz se puso en un baño de refrigeración de -78ºC. Se burbujeó ozono a través del matraz durante aproximadamente 10 min seguido de la adición de sulfuro de dimetilo (1,5 ml, 0,024 mmol). El matraz se retiró del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo.
LC-MS (IE, *m/z*): 176 $[M + 1]^+$; t_R = 1,49 min.

INTERMEDIO 19



2-(Metiloxi)-4-(2-oxopropil)benzonitrilo

Etapa A: 4-(2-Hidroxipropil)-2-metoxibenzonitrilo

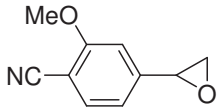
A una solución en agitación de 2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (1,5 g, 8,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC se le añadieron 2,8 ml (8,5 mmol) de una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la ta y se agitó durante 12 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc al 30%/hexanos como eluyente) para producir 4-(2-hidroxipropil)-2-metoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,85 (dd, 1H, *J* = 3,4 Hz), 6,82 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,25 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 192,30; t_R = 2,39 min.

Etapa B: 2-Metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo

A una solución en agitación de 4-(2-hidroxipropil)-2-metoxibenzonitrilo (1,5 g, 7,6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) a 0ºC se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (4,2 g, 9,9 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ saturado (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 2-metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo. El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,83 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 190,32; t_R = 2,31 min.

INTERMEDIO 20



2-(Metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: Trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo

A una solución de vanilina (20,0 g, 131 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato potásico (36 g, 263 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo (54,0 g, 197 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. A la mezcla de reacción se le

añadió EtOAc (600 ml) y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:9 → 3:7) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); LC/MS (IE, *m/z*) 284,98 $[M + 1]^+$; t_R = 3,31 min.

Etapa B: 4-Formil-2-metoxibenzonitrilo

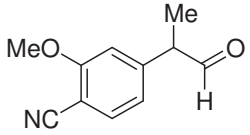
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo (37,0 g, 130 mmol), cianuro de cinc (61,0 g, 521 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0) (22,6 g, 19,5 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 110ºC durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:7 de acetato de etilo/hexanos) que produjo 4-formil-2-metoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,08 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz. 1H), 7,51 (s, 1H), 4,06 (s, 3H); LC/MS (IE, *m/z*) 162,07 $[M + 1]^+$.

Etapa C: 2-Metoxi-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo

A una solución fría de NaH (0,16 g, 3,9 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de yoduro de trimetilsulfonio (0,91 g, 4,5 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 0ºC en una atmósfera de N_2 durante 20 min. Se añadió la solución de 4-formil-2-metoxibenzonitrilo (0,60 g, 3,7 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC en una atmósfera de N_2 durante 1 h, después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 12 h. El material de partida se consumió como se indicó por el análisis por TLC (acetato de etilo al 25%/hexanos). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó por la adición gota a gota de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10-30%-hexanos) para producir 2-metoxi-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,22 (dd, *J* = 5,2, Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,77 (*J* = 2,5 Hz, 1H); LC/MS (IE, *m/z*) 176,33 $[M + 1]^+$; t_R = 2,55 min.

INTERMEDIO 21



4-(1-Metil-2-oxoetil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Etapa A: 2-(4-Ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo

A una solución en suspensión de NaH (0,18 g, 4,6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (50 ml) a ºC en una atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota una solución de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se dejó enfriar de nuevo a 0ºC. Se añadió yoduro de metilo (0,28 ml, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 15/1) para dar 2-(4-ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo.

^{1}H RMN (500 MHz , $CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,17 (c, 2H, *J* = 3,4 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,76 (c, 1H, *J* = 9,1 Hz), 1,53 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 234,28; t_R = 3,12 min.

Etapa B: 4-(1-Hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo

Se añadió $LiBH_4$ (0,55 ml, 1,1 mmol, 2 M en THF) a una solución en agitación de 2-(4-ciano-3-metoxifenil)propanoato de etilo (0,17 g, 0,73 mmol) en THF (25 ml) a 0ºC. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-Hexanos (7:3 → 1:1) para dar 4-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo.

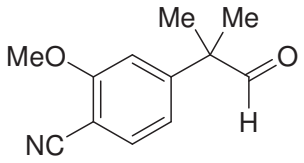
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,49 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 6,88 (dd, 1H, *J* = 1,4 Hz), 6,83 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,97 (c, 1H, *J* = 6,8 Hz), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 192,32; t_R = 2,32 min.

Etapa C: 2-Metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo

A una solución en agitación de 4-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo (0,12 g, 0,63 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) a 0ºC se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (0,35 g, 0,82 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ saturado (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo en bruto. El residuo en bruto se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

LCMS: $[(M+1)]^+$ = 190,32; t_R = 2,47 min.

INTERMEDIO 22



4-(1,1-Dimetil-2-oxoetil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Etapa A: (3-Metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo

Se disolvió (4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (12,0 g, 57,1 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,70 g, 0,10 equiv.) seguido de trietilamina (9,55 ml, 68,5 mmol). Después, la solución se enfrió en un baño de hielo seco y acetona en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (9,60 ml, 57,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para producir el (3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo en bruto. LC/MS $[(M+1)- CO_2Et]^+$ = 269,0; t_R = 3,5 min.

Etapa B: (4-Ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo

El (3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)acetato de etilo en bruto (16,61 g) se disolvió posteriormente en dimetilformamida anhidra (100 ml). Se añadió cianuro de cinc (3,42 g, 29,1 mmol) y la solución se purgó vigorosamente con nitrógeno. Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5,61 g, 4,85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y diluyendo con agua (200 ml), se añadió acetato de etilo (400 ml). Las capas combinadas se filtraron para retirar cualquier sólido, el filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 100 ml), las porciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después, los productos orgánicos secos se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida y el exceso de dimetilformamida se retiró por evaporación al vacío a 65ºC durante 1,5 h para producir el compuesto del título en bruto (20 g). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 2:3) para producir (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo. RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,0 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 220,17; t_R = 1,36 min.

Etapa C: 2-(4-Ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución en suspensión de NaH (0,365 g, 9,12 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (50 ml) a ºC en una atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota una solución de (4-ciano-3-metoxifenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,56 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Después, la mezcla se dejó calentar a

temperatura ambiente. Después, la mezcla se dejó enfriar de nuevo a ºC. Se añadió yoduro de metilo (0,570 ml, 9,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó por ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 15/1) para dar 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo. ^{1}H RMN (500 MHz , $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 4,17 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,96 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 248,33; t_R = 3,28 min.

Etapa D: 4-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo

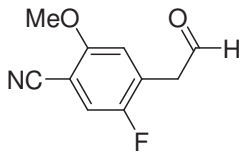
Se añadió $LiBH_4$ (0,485 ml, 0,971 mmol, 2 M en THF) a una solución en agitación de 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (0,160 g, 0,647 mmol) en THF (25 ml) a 0ºC. La solución resultante se agitó durante 12 h. Se añadió agua (15 ml) y la solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-Hexanos (7:3 → 1:1) para dar una mezcla inseparable que contenía esencialmente 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,38 (s, 6H); LCMS: $[(M+1)]^+$ = 206,35; t_R = 2,65 min.

Etapa E: 2-Metoxi-4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo

A una solución en agitación de 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxibenzonitrilo (0,120 g, 0,585 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) a 0ºC se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (0,322 g, 0,760 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se inactivó con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ saturado (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el aldehído en bruto. El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: $[(M+1)]^+$ = 204; t_R = 2,95 min.

INTERMEDIO 23



5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa A: (4-Ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo

A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 0,33 g, 8,3 mmol) en DMF seca (20 ml) se agitó, se enfrió a 0ºC y se le añadió malonato de di-*terc*-butilo (1,5 g, 7,1 mmol). La

mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de la adición de 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo (1,0 g, 5,9 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 4 h con agitación, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo-agua (100 ml) y AcOEt (100 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos, al 0->10%) para dar el (4-ciano-5-fluoro-2-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo. LCMS: [(M+1)-*t*-Bu, CO2-*t*-Bu]$^+$ = 210,1; t_R = 2,2 min.

Etapa B: Ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de (4-ciano-5-fluoro-2-metoxifenil)propanodioato de di-*terc*-butilo (1,3 g, 28 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se concentró a presión reducida y el residuo se trató con Et_2O (10 ml) para inducir la cristalización. Los cristales se recogieron por filtración para dar ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 2H); LC/MS: [(M+1)]$^+$ = 210,1; t_R = 0,62 min.

Etapa C: (4-Ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo

A una solución de ácido (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acético (5,0 g, 24 mmol) en metanol (50 ml) a 0ºC se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,3 ml, 31 mmol). La mezcla se calentó lentamente a ta, se agitó durante 12 h, después se concentró al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 2H).

Etapa D: 5-Fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo

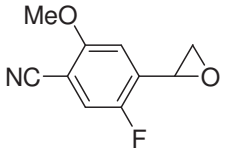
A una solución de (4-ciano-2-fluoro-5-metoxifenil)acetato de metilo (5,0 g, 22 mmol) en THF (50 ml) a 0ºC se le añadió borohidruro de litio (14,6 ml, 29,1 mmol). La reacción se agitó durante 12 h, después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50->100%:hex.) proporcionó 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 2,92 (m, 2H);
LC/MS: [(M+1)]$^+$ = 196,2; t_R = 0,58 min.

Etapa E: 5-Fluoro-2-metoxi-4-(2-oxoetil)benzonitrilo

A una solución de 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (175 mg, 0,900 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,53 g, 1,2 mmol). La

solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con $NaHCO_3$ (sat.) y $Na_2S_2O_3$ (sat.) y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar el aldehído deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

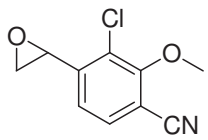
INTERMEDIO 24



5-Fluoro-2-metoxi-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

A una solución de 5-fluoro-4-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzonitrilo (0,68 g, 3,5 mmol) y Et_3N (0,82 ml, 5,9 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,33 ml, 4,2 mmol) a 0ºC. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (5 ml), se trató con DBU (0,79 ml, 5,2 mmol) y se agitó durante 2 h. La supervisión por TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La olefina resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (0,72 g, 4,2 mmol) a 0ºC. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo (dos veces) con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5->80%:hexano) para proporcionar 5-fluoro-2-metoxi-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,76 (m, 1H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 194,1; t_R = 0,58 min.

INTERMEDIO 25



Óxido de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno

Etapa A: *t*-Butilo, (R,S)-2-(2-cloro-4-ciano-3-fluorofenil)malonato de metilo

Se enfrió t-Butilo, malonato de metilo (7,5 g, 43 mmol) en DMF (50 ml) en un baño de hielo antes de añadir en porciones NaH (al 60% en aceite mineral, 1,0 g, 42 mmol) durante 5 minutos con desprendimiento de hidrógeno. La suspensión se dejó calentar a TA durante 30 minutos momento en el que todo estaba en solución. Se añadió 3-cloro-2,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 28,8 mmol) en forma de un sólido y la reacción se calentó a 90ºC durante 4 horas y después a TA durante 12 horas. El análisis por TLC (acetato de etilo al 15%/hexanos) indicó que todavía quedaba un poco de material de partida pero en su mayoría producto en un F_r ligeramente inferior. La reacción se diluyó con éter y se interrumpió en agua que contenía HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con éter y las capas de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recogió en 1:1 de metanol:diclorometano (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió para esterificar de nuevo cualquier ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró de nuevo. La mezcla del producto se separó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-10%/hexanos, después al 10-20%) para producir en primer lugar un poco de material de partida recuperado, después una mezcla del producto y *t*-butilo, (R,S)-2-(2-cloro-6-ciano-3-fluorofenil)malonato de metilo isomérico por RMN (900 mg) seguido del isómero limpio del producto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46(s, 9H), 3,79 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,448 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,0, 8,2, 1H).

Etapa B: (2-Cloro-4-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo

Una solución de *t*-butilo, (R,S)-2-(2-cloro-4-ciano-3-fluorofenil)malonato de metilo (4,80 g, 14,6 mmol) en 1:1 de TFA:diclorometano (50:50 ml) se agitó a TA durante 20 horas y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol y se calentó a reflujo hasta que la descarboxilación se completó por HPLC/MS y TLC. La mezcla se concentró de nuevo y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-40%/hexanos) para producir el isómero limpio del producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,234 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,1, 8,0 Hz, 1H).

Etapa C: (2-Cloro-4-ciano-3-metoxifenil)acetato de metilo

Una solución de (2-cloro-4-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo (1,40 g, 6,15 mmol) en metanol (30 ml) se dividió en dos viales para microondas (MO) de 20 ml. Se añadió carbonato potásico (2 x 850 mg) a cada vial para MO. Cada uno se calentó en un microondas a 130ºC durante 60 minutos momento en el que el análisis por HPLC/MS indicó que no quedaba material de partida y el producto se hidrolizó por completo para dar el ácido. La mayor parte del metanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recogió en 1:1 de metanol:diclorometano (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió para esterificar de nuevo el ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM al 40%/hexanos a DCM al 100%) para dar el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,139 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,468 (d, J = 8,0, 1H).

Etapa D: 2-(2-Cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etanol

A una solución de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)acetato de metilo (700 mg, 2,92 mmol) en THF (30 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M (1,46 ml, 2,92 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter y se interrumpió en agua que contenía HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla del producto se separó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo 10-40%/hexanos) para producir el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,175 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Etapa E: Metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etanol (205 mg, 0,969 mmol), DIPEA (0,846 ml, 4,84 mmol) y piridina (0,078 ml, 0,969 mmol) en DCM (3 ml) se trató gota a gota con cloruro de mesilo (0,110 ml, 1,417 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, después se diluyó con DCM, se lavó dos veces con ácido cítrico ac., después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20-50%/hexanos) para producir el INTERMEDIO del título.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,00 (s, 3H), 3,30 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,189 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,508 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Etapa F: (2-Cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno

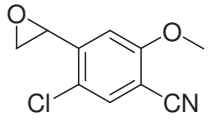
Una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etilo (207 mg, 0,714 mmol) en DCM (4 ml) se trató con DBU (0,538 ml, 3,57 mmol) y se agitó durante una noche a 40ºC. El análisis por TLC (acetato de etilo al 50%/hexanos) mostró la conversión completa de en una banda de UV intensa más rápida para el producto. Después, la reacción se diluyó con DCM y ácido cítrico ac. y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-20%/hexanos) produjo el INTERMEDIO del título.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,09 (s, 3H), 5,59 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11, 17,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Etapa G: Óxido de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno

Una solución de (2-cloro-4-ciano-3-metoxifenil)etileno (120 mg, 0,620 mmol) en DCM (6 ml) se trató con m-CPBA al 85% (208 mg, 0,930 mmol) y se agitó durante 5 horas a t.a. La reacción después se diluyó con DCM y se agitó con bicarbonato sódico sat. que contenía un poco de bisulfito sódico. Después, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas se lavaron con otra porción de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el epóxido del título en bruto. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,68 (dd, J = 2,6, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 4,1, 5,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,24 (dd, J = 2,5, 3,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 26



Óxidos de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno

Etapa A: 2-(2-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)malonato de di-*t*-butilo

A hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 3,75 g, 94 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DMF seca (150 ml) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota malonato de di-*t*-butilo (8,1 g, 37,5 mmol) durante 15 minutos mediante una jeringa con desprendimiento de hidrógeno. La suspensión se agitó durante 30 minutos después de lo cual se añadió gota a gota 5-cloro-2,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 28,8 mmol) en DMF (10 ml) durante 15 minutos y la reacción se calentó a 80ºC durante 12 horas cuando el análisis por TLC (acetato de etilo al 15%/hexanos) indicó en su mayoría producto. La reacción se diluyó con éter y se interrumpió en agua que contenía cloruro de amonio ac. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2-10%/hexanos) para dar el producto del título. La RMN indicó una mezcla de aproximadamente 6:1 de producto y el di-*t*-butilo, 2-(4-cloro-2-ciano-5-fluorofenil)malonato, isomérico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46(s, 18H), 5,05 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0, 1H) (isómero principal) y 1,46(s, 18H), 4,95 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,0, 1H) (isómero secundario).

Etapa B: (2-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)acetato de metilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)malonato de di-*t*-butilo (9,10 g, 24,6 mmol) en 1:2 de TFA:diclorometano (25:50 ml) se agitó a TA durante 3 horas y después se concentró al vacío para dar un sólido (5,05 g) después de la evaporación dos veces con

tolueno. Una alícuota de 4 g de sólido se recogió en 1:1 de metanol:diclorometano (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-15%/hexanos que contenía DCM al 5% para solubilidad) para dar la separación del isómero 4-cloro-2-ciano-5-fluorofenilo con F_r más alto y todavía impuro del isómero del producto del título. La cromatografía ultrarrápida se repitió (DCM al 50-100%/hexanos) para producir el producto del título limpio por RMN. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

Etapa C: (2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo

Una solución de (2-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)acetato de metilo (1,40 g, 6,15 mmol) en metanol (30 ml) se dividió en dos viales para microondas de 20 ml. A cada vial se le añadió carbonato potásico (2 x 850 mg). Cada uno se calentó en un microondas a 130ºC durante 60 minutos momento en el que el análisis por HPLC/MS indicó que no quedaba material de partida y el producto se hidrolizó por completo para dar el ácido. La mayor parte del metanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recogió en 1:1 de metanol:diclorometano (50 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en éter hasta que el color amarillo persistió para esterificar de nuevo el ácido. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético y la mezcla se concentró. La cromatografía ultrarrápida (de DCM al 40%/hexanos a DCM al 100%) dio el (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,139 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,468 (d, J = 8,0, 1H).

Etapa D: 2-(2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etanol

A una solución de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)acetato de metilo (200 mg, 0,835 mmol) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M (0,835 ml, 1,67 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter y se interrumpió en agua que contenía HCl 2 M. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla del producto se separó por MPLC (40+S; acetato de etilo al 20-60%/hexanos) para producir el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,927 (s, 1H), 7,536 (s, 1H).

Etapa E: Metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etilo

Una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etanol (205 mg, 0,969 mmol) DIPEA (0,846 ml, 4,84 mmol) y piridina (0,0780 ml, 0,969 mmol) en DCM (3 ml) se trató gota a gota con mesilo cloruro (0,110 ml, 1,42 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, después se

diluyó con DCM, se lavó dos veces con ácido cítrico ac., después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20-50%/hexanos) produjo el INTERMEDIO del título. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,99 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,962 (s, 1H), 7,563 (s, 1H).

Etapa F: (2-Cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno

Una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etilo (274 mg, 0,945 mmol) en DCM (4 ml) se trató con DBU (0,712 ml, 4,73 mmol) y se agitó durante 3 horas a 50ºC y después a TA durante 12 horas. El análisis por TLC (acetato de etilo al 50%/hexanos) mostró la conversión completa en una banda de UV intensa más rápida para el producto. Después, la reacción se diluyó con DCM y ácido cítrico ac. y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20%/hexanos) produjo el INTERMEDIO del título.

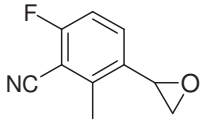
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,98 (s, 3H), 5,59 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11, 17,4 Hz, 1H), 7,115 (s, 1H), 7,557 (s, 1H).

Etapa G: Óxido de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno

Una solución de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno (130 mg, 0,671 mmol) en DCM (6 ml) se trató con m-CPBA al 85% (226 mg, 1,10 mmol) y se agitó durante 5 horas a t.a. cuando se añadió otra porción de m-CPBA (115 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más y después se diluyó con DCM y se agitó con bicarbonato sódico sat. que contenía un poco de bisulfito sódico. Después, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas se lavaron con otra porción de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el epóxido en bruto del título.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,67 (dd, J = 2,6, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 4,1, 5,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,22 (dd, J = 2,5, 3,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,564 (s, 1H).

INTERMEDIO 27



6-Fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: 3-Bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo

A una solución enfriada (0ºC) de 2-fluoro-6-metilbenzonitrilo (5,0 g, 37 mmol) en 100 ml de H_2SO_4 concentrado se le añadió NBS (6,93 g, 38,9 mmol). Después, la mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h y se vertió en hielo-agua (1 l). La solución se extrajo tres veces con EtOAc (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato

sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71~7,74 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

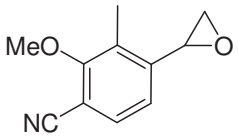
Etapa B: 3-Etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo (8,8 g, 41 mmol), tributil(vinil)estaño (14,3 g, 45,2 mmol), LiCl (5,20 g, 123 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,3 g, 2,0 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó a 100-110ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54~7,58 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73~6,81 (m, 1H), 5,54 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Etapa C: 6-Fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo

A una solución enfriada (0ºC) de 3-etenil-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo (6,05 g, 37,6 mmol) en 200 ml de DCM se le añadió m-CPBA (15,30 g, pureza al 85%, 75,16 mmol). Después, la mezcla se agitó a t.a. durante 12 h, se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con Na_2SO_3 saturado (4 x 300 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,41~7,44 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 3,16~3,19 (m, 1H), 2,60~2,62 (m, 4H).

INTERMEDIO 28



3-Metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: 4-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

A una solución de DIPA (12,1 g, 0,120 mmol) en 20 ml de THF seco se le añadió gota a gota 2,5 M de n-BuLi (44 ml, 0,11 mmol) en una atmósfera de Ar a -78ºC y después la reacción se dejó calentar a 0ºC. Después de agitar durante 1 hora, la solución se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (20 g, 0,1 mmol) en 200 ml de THF seco a -78ºC en una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 3 horas, después se añadió en una porción MeI (15,6 g, 0,110 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite

de color pardo, que se purificó por una columna sobre gel de sílice para dar 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

Etapa B: 4-Bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadió en porciones sodio (3,00 g, 130 mmol) en 80 ml de metanol y la mezcla se agitó durante 20 min hasta que el sodio estaba completamente disuelto. Después, se añadió 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (8,00 g, 37,3 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas antes de la refrigeración. La mezcla de reacción se vertió hielo/agua (300 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido producido se secó a presión reducida a 40ºC para dar 4-bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa C: 4-Etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

La mezcla de 4-bromo-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo (8,10 g, 35,8 mmol), vinil trifluoroborato potásico (6,24 g, 46,6 mmol) y $PdCl_2$(dppf)2 (0,55 g, 0,70 mmol) en 160 ml de EtOH y 40 ml de TEA se calentó a reflujo en una atmósfera de Ar durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para producir 4-etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo.

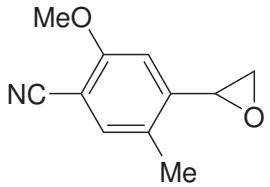
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,85-6,92 (m, 1 H), 5,70 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Etapa D: 3-Metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Una mezcla de 4-etenil-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo (3,90 g, 22,5 mmol) y m-CPBA (al 85%, 11,7 g, 67,6 mmol) en 300 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 120 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se lavó posteriormente con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), Na_2SO_3 saturado (50 ml), NaOH al 5% (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para producir 3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,95-3,97 (m, 4 H), 3,17-3,19 (m, 1 H), 2,60-2,62 (m, 1 H).

INTERMEDIO 29



5-Metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído

A una solución de 2-metoxi-5-metilfenol (50,0 g, 362 mmol) en CH_2C1_2 (1000 ml) a -5ºC se le añadieron lentamente cloruro de titanio (IV) (80,0 ml, 724 mmol) (la temperatura interna se mantuvo por debajo de 0ºC durante la adición) y diclorometil metil éter (52,9 ml, 593 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y después se lavó con EtOAc y Et_2O para producir 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído. ^{1}H RMN ($CDCI_3$) δ 10,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $(M + 1)^+ = 167,0$; $t_R = 2,06$ min.

Etapa B: Trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo

A una solución de 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilbenzaldehído (20,0 g, 122 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato potásico (33,3 g, 241 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo (49,0 g, 181 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (600 ml) y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 1:9 → 3:7) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,34 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+ = 298,97$; $t_R = 3,44$ min.

Etapa C: 4-Formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo

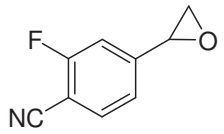
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-metilfenilo (35,0 g, 117 mmol), cianuro de cinc (55,1 g, 469 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0) (20,34 g, 17,60 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 110ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:7 de acetato de etilo/hexanos) que produjo 4-formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+ = 176,06$; $t_R = 2,71$ min.

Etapa D: 2-Metoxi-5-metil-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo

A una solución fría de NaH (1,20 g, 30,0 mmol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota una solución de yoduro de trimetilsulfonio (8,74 g, 42,8 mmol) en DMSO (80 ml). La mezcla resultante se agitó a 0ºC en una atmósfera de N_2 durante 20 min. Se añadió la solución de 4-formil-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo (5,00 g, 28,5 mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC en una atmósfera de N_2 durante 1 h y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 12 h. El material de partida se consumió como se indicó por TLC (acetato de etilo al 25%/hexanos). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó con la adición gota a gota de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua

y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10-30%-hexanos) para producir 2-metoxi-5-metil-4-(oxiran-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,35 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[M + 1]^+$ = 190,0; t_R = 2,85 min.

INTERMEDIO 30



2-Fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Etapa A: Ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético

Una solución de diisopropilamina seca (16,5 g, 163 mmol) en THF seco (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió con un baño a -78ºC de hielo seco/acetona y se añadió lentamente *n*-butil litio (2,50 M en hexano, 65,2 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió de nuevo a -78ºC. Se añadió HMPA (30,0 ml, 168 mmol) seguido de una solución de 2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (20,0 g, 148 mmol) en 50 ml de THF seco. Después de agitar a -78ºC durante 2 horas, se burbujeó CO_2 a través de la solución durante 20 min y después la mezcla se calentó lentamente a 0ºC. Después, se añadió HCl 1 N hasta pH = 2 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para producir ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58~7,61 (m, 1H), 7,19~7,21 (m, 2H), 3,72 (s, 2H).

Etapa B: 2-Fluoro-4-(2-hidroxietil)benzonitrilo

Una solución de ácido (4-ciano-3-fluorofenil)acético (25,6 g, 143 mmol) en 150 ml de THF seco se enfrió con hielo/agua y después se añadió lentamente BH_3/Me_2S (10 M, 15,7 ml, 157 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para producir 2-fluoro-4-(2-hidroxietil)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52~7,56 (m, 1H), 7,11~7,15 (m, 2H), 3,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Etapa C: Metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etilo

A una solución de 2-fluoro-4-(2-hidroxietil)benzonitrilo (22,5 g, 136 mmol) y MsCl (23,3 g, 205 mmol) en 200 ml de DCM seco se le añadió gota a gota TEA (27,5 g, 273 mmol) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de la concentración a sequedad. El residuo se disolvió en 300 ml de EtOAc y se lavó con HCl 1 N y

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etilo en bruto. MS m/z 244 $(M+1)^+$.

Etapa D: 4-Etenil-2-fluorobenzonitrilo

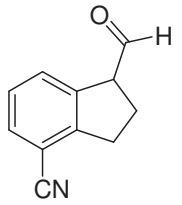
Una solución de metanosulfonato de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)etilo (35,0 g, 144 mmol) y trietilamina (50 ml) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota DBU (50 ml) a 0ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la solución se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-etenil-2-fluorobenzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53~7,57 (m, 1H), 7,20~7,26 (m, 2H), 6,64~6,71 (m, 1H), 5,48~5,90 (m, 2H).

Etapa E: 2-Fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

A una solución de 4-etenil-2-fluorobenzonitrilo (18,0 g, 122 mmol) en 200 ml de DCM se le añadió lentamente en porciones mCPBA (74,8 g, 367,347 mmol) a 0ºC. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,59~7,62 (m, 1H), 7,12~7,22 (m, 2H), 3,89~3,91 (m, 1H), 3,20~3,22 (m, 1H), 2,72~2,74 (m, 1H).

INTERMEDIO 31



1-Formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

Etapa A: 1-Oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

A una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,00 g, 4,74 mmol) en 5 ml de DMF se le añadieron $Zn(CN)_2$ (556 mg, 4,74 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (77 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por irradiación de microondas durante 1 h a 165ºC. El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo.

Etapa B: (1E)-1-[(Metiloxi)metilideno]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

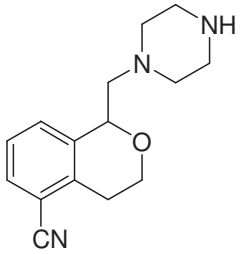
Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (2 ml, 4 mmol, 2 M en THF) a una suspensión en agitación de cloruro de (metoxi-metil)trifenilfosfonio (1,47 g, 4,29 mmol) en THF seco (20 ml) a 0ºC durante 35 min y se añadió una solución de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (450 mg, 2,86 mmol) en THF (10 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a 0ºC

durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por prep-TLC(PE:EtOAc = 10:1) para producir (1E)-1-[(metiloxi)metilideno]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 0,6H), 6,22 (s, 0,4H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H).

Etapa C: 1-Formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

A una solución de (1E)-1-[(metiloxi)metilideno]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (250 mg, 1,05 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 a -78ºC en una atmósfera de N_2. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se vertió en una solución saturada de hielo-$NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se retiró al vacío para dar 1-formil-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo en bruto (150 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa directamente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,42-2,58 (m, 2H).

INTERMEDIO 32



1-(Piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

Etapa A: 2-(2-Bromofenil)etanol

A una solución de ácido (2-bromofenil)acético (100 g, 0,46 mmol) en THF seco (2 l) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (29 g, 0,77 mol). Los contenidos se enfriaron a 0ºC y se añadió gota a gota BF_3.Et_2O (123 ml, 0,77 mol) durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 25ºC y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0ºC y se interrumpió con cuidado con hidróxido sódico acuoso. Los contenidos se agitaron durante 3 h y después se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 2-(2-bromofenil)etanol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54~7,56 (m, 1H), 7,23~7,28 (m, 2 H), 7,07~7,11 (m, 1H), 3,88 (s, J = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa B: 5-Bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo

Se añadió $TiCl_4$ (76 g, 0,4 mol) durante un periodo de 10 min a una mezcla de 2-(2-bromofenil)etanol enfriado con hielo (20 g, 0,1 mol) y bis(etiloxi)acetato de etilo (21,1 g, 0,120 mol) en 120 ml de CH_3NO_2. Después de agitar durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla

se vertió en hielo/HCl 1 N acuoso. Se extrajo con DCM, se lavó de nuevo con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42~7,47 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,16~4,26 (m, 3H), 3,95~4,01 (m, 1H), 3,46~3,63 (m, 1H), 2,99~3,03 (m, 1H), 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Etapa C: Ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico

A una solución de 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo (12,1 g, 42,4 mmol) en 200 ml de MeOH/THF/H_2O (2/2/1) se le añadió LiOH.H_2O (5,34 g, 0,127 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se retiraron al vacío, al residuo se le añadieron 100 ml de agua y se extrajo con éter. Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 4~5 en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para producir ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41~7,47 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,19~4,25 (m, 1H), 3,95~4,00 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapa D: 5-Bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico (9,10 g, 35,4 mmol) y CDI (4,14 g, 42,5 mmol) en 200 ml de DCM seco se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (5,99 g, 42,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,23~4,28 (m, 1H), 3,87~3,92 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,71~2,87 (m, 2H).

Etapa E: 5-Bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído

Una solución de 5-bromo-N-metil-N-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxamida (3,0 g, 10 mmol) en 60 ml de THF anhidro se enfrió a -30ºC y después se añadió DIBAL-H (20 mmol). La mezcla se agitó a -30ºC durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa F: 4-[(5-Bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (1,62 g, 6,72 mmol), amina (1,25 g, 6,72 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (7,12 g, 33,6 mmol) en 50 ml de DCM

anhidro se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ □7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,15~4,21 (m, 1H), 3,71~3,77 (m, 1H), 3,48~3,49 (m, 4H), 3,36 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,76~2,81 (m, 2H), 2,50~2,54 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa G: 4-[(5-Ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

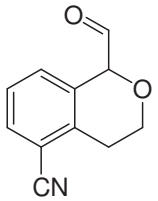
Una solución de 4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (210 mg, 0,51 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (118 mg, 0,100 mmol) y $Zn(CN)_2$ (120 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de DMF anhidra estuvo a 120ºC en una atmósfera de N_2 durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara producir 4-[(5-ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa H: 1-(Piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

A una solución de 4-[(5-ciano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0,42 mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron 5 ml de HCl 4 N/dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11~4,17 (m, 1H), 3,82~3,88 (m, 9H), 3,55~3,61 (m, 2H), 2,87~2,99 (m, 2H).

INTERMEDIO 33



1-Formil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

Etapa A: 2-(2-Bromofenil)etanol

Una solución de ácido (2-bromofenil)acético (100 g, 0,46 mmol) en THF seco (2 l) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (29 g, 0,77 mol). Los contenidos se enfriaron a 0ºC y se añadió gota a gota $BF_3.Et_2O$ (123 ml, 0,770 mol) durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 25ºC y se

agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0ºC y se interrumpió con cuidado con hidróxido sódico acuoso. Los contenidos se agitaron durante 3 h y después se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 2-(2-bromofenil)etanol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54~7,56 (m, 1H), 7,23~7,28 (m, 2 H), 7,07~7,11 (m, 1H), 3,88 (s, J = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa B: Ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico

Una solución de 2-(2-bromofenil)etanol (40 g, 0,2 mol) y ácido glioxílico (16 g, 0,22 mol) en 100 ml de ácido trifluoacético se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se concentró. Al residuo se le añadieron agua e hidróxido de amonio para ajustar el pH de la solución sobre 7. La solución se extrajo con éter dietílico, la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 3 con HCl 1 M y después la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se usó sin purificación para dar ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,33 (s, 1H), 4,27~4,33 (m, 1H), 3,99~4,06 (m, 1H), 2,87~2,89 (m, 2H).

Etapa C: (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)metanol

A una solución de ácido 5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico (0,500 g, 1,94 mmol) en 1 ml de THF se le añadió gota a gota BH_3.THF (3,88 ml, 3,88 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua e hidróxido sódico acuoso (1 N, 2 ml). Los contenidos se agitaron durante 3 h y después se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar (5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metanol.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97~7,04 (m, 2 H), 4,75~4,77 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 3,73~3,79 (m, 2H), 2,71~2,86 (m, 2H).

Etapa D: 1-(Hidroximetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

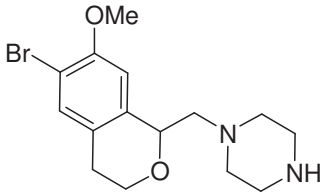
Una mezcla de (5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metanol (390 mg, 1,6 mmol), $Zn(CN)_2$ (113 mg, 0,960 mmol), TMEDA (0,37 mg), xantphose (4,6 mg) y $Pd(dba)_3$ (2,6 mg) en DMF anhidra se sometió a microondas durante 10 min a 100ºC. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó con prep-HPLCpara dar 1-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,49~7,50 (m, 1H), 7,24~7,48 (m, 2 H), 4,76~4,78 (m, 1H), 4,17~4,22 (m, 1H), 3,76~3,95 (m, 3H), 3,01~3,09 (m, 1H), 2,89~2,95 (m, 1H).

Etapa E: 1-Formil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

A una solución de 1-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo (0,16 g, 0,85 mmol) en 4 ml de DCM se le añadió en una porción reactivo de Dess-Martin (0,72 g, 1,7 mmol) 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora y después se agitó a ta durante una noche.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 1-formil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (s, 1H), 7,93~7,95 (m, 1 H), 7,64~7,68 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,03~4,09 (m, 2H), 2,99~3,04 (m, 2H).

INTERMEDIO 34



1-{[6-Bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina

Etapa A: 2-[3-Bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol

A una solución de ácido [3-bromo-4-(metiloxi)fenil]acético (10,0 g, 40,8 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota $BH_3.(CH_3)_2S$ (5,3 ml, 53 mmol) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 3 h. Después, la mezcla se trató con MeOH hasta que el desprendimiento de gas disminuyó y después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol en bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa B: 6-Bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo

A una mezcla enfriada con hielo de 2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]etanol (9,5 g, 41 mmol) y bis(etiloxi)acetato de etilo (8,7 g, 48 mmol) en 60 ml de CH_3NO_2 se le añadió $TiCl_4$ (31,2 g, 169 mmol) durante un periodo de 20 min. Después de agitar durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en hielo/HCl 1 N acuoso. Se extrajo con DCM, se lavó de nuevo con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

Etapa C: Ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico

A una solución de 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato (12 g, 38 mmol) en 50 ml de MeOH/THF/H_2O (2/2/1) se le añadió $LiOH.H_2O$ (4,79 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío, y al residuo se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter. Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 3 en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico.

Etapa D: 6-Bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico (5,9 g, 21 mmol) y CDI (4,0 g, 25 mmol) en 60 ml de DCM seco se agitó a t.a. durante 0,5 horas y después se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (2,4 g, 25 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó en columna para dar 6-bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida.

Etapa E: 6-Bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído

Una solución de 6-bromo-N-metil-N,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida (800 mg, 2,4 mmol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió a -78ºC y después se añadió DIBAL-H (4,8 ml, 4,8 mmol, 1 M). La mezcla se agitó a -78ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído resultante se usó sin purificación adicional.

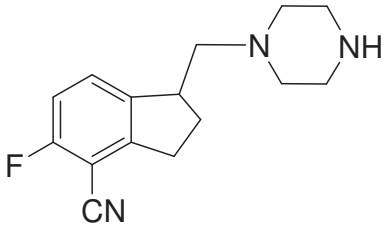
Etapa F: 4-{[6-Bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (700 mg, 2,6 mmol) en 20 ml de DCM se le añadió piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (481 mg, 2,60 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (2,7 g, 12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC para dar 4-{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa G: 1-{[6-Bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina

A una solución de 4-{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0,34 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y la 1-{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina se usó directamente en la siguiente etapa.

INTERMEDIO 35



5-Fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

Etapa A: Ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico

A un matraz cargado con 2-bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2,0 g, 7,5 mmol) y una barra de agitación se le añadió malonato de dimetilo (20,0 ml, 174 mmol). La solución se enfrió a 0ºC en un baño de hielo. A esta solución se le añadió cuidadosamente en pequeñas porciones hidruro sódico (0,597 g, 14,9 mmol). Cuando se completó la adición, la reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos más. La reacción se interrumpió con NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (50 ml). A esta solución se le añadió HCl (50 ml, 330 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El análisis por LC mostró la formación del ácido deseado. La mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. La solución restante se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con éter (50 ml x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (50 ml x 2). En este momento, todo el ácido estaba en el producto acuoso en forma de la sal. Los lavados acuosos se combinaron, se acidificaron y se extrajeron de nuevo con DCM (100 ml x 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico.

Etapa B: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona

Un matraz cargado con PPA (20 ml) y una barra de agitación se calentó a 90ºC. En la mezcla se cargó ácido 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propanoico (2,0 g). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC y todos los sólidos se disolvieron lentamente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y precipitaron unos pocos sólidos mullidos. Los sólidos se recogieron por filtración para producir 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona. LC-MS M+1 (calc. 229, encontrado 229).

Etapa C: 5-Fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

A un tubo para microondas cargado con 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (500 mg, 2,2 mmol) y una barra de agitación se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol), S-phos (45 mg, 0,11 mmol), cianuro de cinc (333 mg, 2,84 mmol), DMF (15 ml) y agua (0,15 ml). El tubo se cerró herméticamente y se purgó tres veces con nitrógeno. Después, la reacción se calentó a 175ºC durante 3 minutos en un reactor de microondas. El análisis por TLC mostró la formación del producto deseado, junto con una pequeña cantidad del aducto de dimetilanilina. La mezcla del producto en bruto se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre sílice y se purificó por MPLC. Después de la retirada del disolvente, se recogió 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo. LC-MS M+1 (calc. 176,05, encontrado 276,17).

Etapa D: 5-Fluoro-1-metilideno-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

Se disolvió trifenilfosfina bromuro de metilo (816 mg, 2,28 mmol) en THF (10 ml) y se puso en un baño frío a -20ºC. Después, la mezcla se trató con n-butil litio (913 µl, 2,28 mmol) y se agitó durante 20 min a -20ºC. Después, a la mezcla se le añadió 5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (200 mg, 1,14 mmol) mediante una cánula y posteriormente se agitó

durante 20 min a - 20ºC; el análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,3) indicó que la reacción se había completado a la mitad. En la mezcla se vertió NH_4Cl, la solución se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl y con NaCl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se separó sobre una columna de sílice con los sistemas de disolvente de hexanos/EtOAc (1/0,3) para dar 5-fluoro-1-metilideno-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo. LC-MS (IE, *m/z*): 174 $[M + 1]^+$; t_R = 2,10 min.

Etapa E: 5-Fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

Se trató 5-fluoro-1-metilideno-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (100 mg, 0,577 mmol) en THF (6 ml) a 0ºC con borano-tetrahidrofurano (1 M, 0,751 ml, 0,751 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente; el análisis por LC indicó el consumo del material de partida. A la mezcla se le añadió una combinación de peróxido de hidrógeno (0,083 ml, 0,81 mmol) y NaOH 2 M (0,404 ml, 0,808 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se cargó sobre una columna de sílice para la separación con los sistemas de disolvente de hexanos/EtOAc (1/1) para dar el producto deseado 5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo.

Etapa F: 4-[(4-Ciano-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

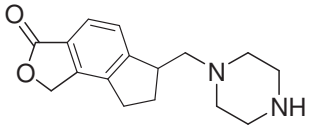
Se añadió 5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (0,055 g, 0,29 mmol) en DCM (4 ml) a un matraz que contenía una barra de agitación; después, el matraz se puso en un baño de refrigeración a 0ºC. Después, a la mezcla se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,183 g, 0,431 mmol) y la solución resultante se agitó posteriormente durante 2 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. Después, a la mezcla se le añadieron DCM (10 ml) y $Na_2S_2O_3$ ac. (10 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 2 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con NaCl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad; el residuo orgánico resultante (0,060 g, 0,13 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). A esta solución se le añadieron piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,118 g, 0,634 mmol), cianoborohidruro sódico (0,199 g, 3,17 mmol) y unas pocas gotas de AcOH. Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de N_2. El análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en gel de sílice y se cargó sobre una columna de sílice para la separación con el sistema de disolvente de DCM al 5% en MeOH para dar el producto deseado, 4-[(4-ciano-5-fluoro-2,3-

dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. LC-MS (IE, *m/z*): 360 $[M + 1]^+$; t_R = 2,55 min.

Etapa G: 5-Fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

A una solución de 4-[(4-ciano-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,060 g) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 N (2 ml) a t.a.. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 2 horas. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió de nuevo en una solución ac. de $NaHCO_3$. La solución se extrajo dos veces con IPA-$CHCl_3$ (3:1) (50 ml cada una). Las extracciones se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo. LC-MS (IE, *m/z*): 260 $[M + 1]^+$.

INTERMEDIO 36



6-(Piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona

Etapa A: 3-Bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo

A un matraz cargado con LDA recién preparado (42 mmol) de n-BuLi y i-Pr_2NH se le añadió gota a gota una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (3,0 g, 14 mmol) a -78ºC. La reacción se volvió de color inmediatamente. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadió gota a gota bromuro de alilo (8,4 g, 70 mmol) en la reacción. La reacción se dejó calentar hasta 0ºC. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se disolvió en tolueno (30 ml) y metanol (10 ml) y se trató con exceso de TMSdiazometano (10 ml, 2,0 M en éter). El exceso de TMSdiazometano se inactivó con ácido acético cuando el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 3-bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo.

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,12 (d, 17 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,41 (m, 2H).

Etapa B: 1-Metilideno-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboxilato de metilo

A un tubo para microondas cargado 3-bromo-2-but-3-en-1-ilbenzoato de metilo (800 mg, 3,0 mmol) y una barra de agitación se le añadió acetato de paladio (II) (67 mg, 0,30 mmol), trifenilfosfina (310 mg, 1,19 mmol), carbonato potásico (2,46 g, 18,0 mmol) y acetonitrilo (20 ml). El tubo de reacción se cerró herméticamente, la solución se purgó tres veces con

nitrógeno y se calentó en un aparato microondas a 120ºC durante 10 minutos. El análisis por TLC mostró una mancha azul grande justo debajo del MP. El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS M+1 (calc. 189, encontrado 189).

Etapa C: 2,3-Dihidro-1*H*-indeno-1,4-diildimetanol

A una solución de 1-metilideno-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboxilato de metilo (1,4 g, 7,4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió complejo de borano-THF (1,0 M, 9,7 ml, 9,7 mmol) a 0ºC. La mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. A la reacción se le añadió hidróxido sódico 2 N (7,5 ml, 15 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,7 ml, 15 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a t.a.. El análisis por LC mostró la reacción completa en 30 minutos. La reacción se neutralizó con NH_4Cl, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El intermedio hidroxiéster (1,1 g) se recogió después de la retirada de disolventes. A una solución de DCM (10 ml) del hidroxiéster (750 mg, 3,6 mmol) se le añadió DIBAL-H (18 ml, 18 mmol) a -78ºC. La reacción se dejó en agitación durante 16 h, calentando a TA lentamente. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se trató con sal Roschelle. La capa orgánica se separó usando a embudo de decantación, se secó sobre sulfato sódico y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2,3-dihidro-1*H*-indeno-1,4-diildimetanol.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25-7,30 (m, 3H), 4,72 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

Etapa D: 6-(Hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona

A un matraz cargado con 2,3-dihidro-1*H*-indeno-1,4-diildimetanol (210 mg, 1,2 mmol) y una barra de agitación se le añadieron trifluoroacetato de talio (770 mg, 1,4 mmol) y TFA (2 ml) a 0ºC. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. El análisis por LC no mostró MP en este punto. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se concentró dos veces para influir en la retirada azeotrópica de todo el TFA. Después de bombear el residuo a alto vacío durante 20 minutos, al matraz se le añadieron cloruro de paladio (21 mg, 0,18 mmol), cloruro de litio (75 mg, 1,8 mmol), óxido de magnesio (190 mg, 4,7 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se trató en una atmósfera de CO durante 2 horas. A esta mezcla se le añadieron DCM y EtOAc para precipitar todos los sólidos inorgánicos. La solución en bruto se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se recogió, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por MPLC para producir 6-(hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,14 (m, 1H).

Etapa E: 3-Oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehído

A una solución de 6-(hidroximetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona (55 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) se le peryodato de añadió Dess-Martin (171 mg, 0,400 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 3 horas. El análisis por LC mostró la formación del producto deseado y que todavía había un poco de MP. La solución se diluyó con DCM (30 ml) y a esta se le añadió $Na_2S_2O_3$ (una solución ac. al 10%, 15 ml) para consumir el exceso de reactivo de Dess-Martin. La mezcla se agitó hasta que las dos capas se separaron. La capa de DCM inferior se recogió, se lavó con Na_2CO_3 ac., se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehído. LC-MS (IE, *m/z*): 203 $[M + 1]^+$; t_R = 0,58 min.

Etapa F: 4-[(3-Oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

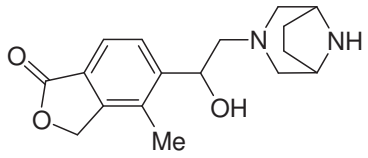
A 3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-carbaldehído obtenido anteriormente se le añadieron 1-Boc piperazina (110 mg, 0,59 mmol), NaCNCH3 (186 mg, 3,0 mmol), MeOH (6 ml) y tres gotas de ácido acético. Después, la mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche. El análisis por LC mostró la reacción completa. Después, la solución en bruto se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para formar 4-[(3-oxo-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*]furan-6-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. LC-MS (IE, *m/z*): 373 $[M + 1]^+$; t_R = 2,51 min.

Etapa G: 6-(Piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona

A una solución del MP (0,050 g) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 N (2 ml) a t.a.. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 3 horas. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió de nuevo en una solución ac. de $NaHCO_3$. La solución se extrajo dos veces con IPA-$CHCl_3$ (3:1) (50 ml cada una). Las extracciones se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona.

LC-MS (IE, *m/z*): 273 $[M + 1]^+$.

INTERMEDIO 37A y 37B



5-[2-(3,8-Diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-{1-Hidroxi-2-[8-(fenilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,0 g, 3,7 mmol) y 8-(fenilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (748 mg, 3,68 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó

en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5-{1-hidroxi-2-[8-(fenilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. Los dos isómeros se separaron por cromatografía de SFC quiral para obtener dos isómeros individuales, el isómero A y el isómero B con el mismo MS m/z 393 $(M+1)^+$.

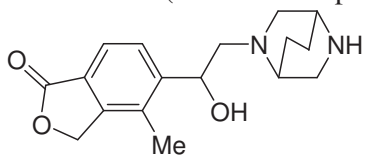
Etapa B: 5-[2-(3,8-Diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución del isómero A de la Etapa A (230 mg, 0,585 mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC (MeOH/DCM = 1:15) para dar un isómero (37A) de 5-[2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. MS m/z 303 $(M+1)^+$.

A una solución del isómero B de la Etapa A (210 mg, 0,536 mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC(MeOH/DCM = 1:15) para dar el segundo isómero (37B) de 5-[2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

MS m/z 303 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 38 (e isómeros separados)



5-[2-(2,5-Diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

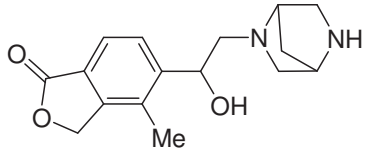
Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (700 mg, 3,68 mmol) y 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (748 mg, 3,68 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una mezcla de 4 isómeros, que se separó por

cromatografía SFC quiral para obtener cuatro isómeros o mezclas de isómeros quirales A, B, C y D con el mismo MS m/z 403 $(M+1)^+$.

Etapa B: 5-[2-(2,5-Diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de los isómeros A, B, C y D de la Etapa A anterior (150~190 mg) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 2 h antes de la concentración. Después, los residuos se disolvieron en 20 ml de CH_3CN y se añadieron 500 mg de Na_2CO_3. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y después se filtró. El filtrado se concentró para dar los isómeros individuales libres de amina correspondiente de 5-[2-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (38A, 38B, 38C y 38D) con el mismo MS m/z 303 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 39



5-[2-(2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (700 mg, 3,68 mmol) y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo (748 mg, 3,68 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener el producto racémico (950 mg), que se separó por cromatografía SFC quiral para obtener dos mezclas de isómeros de 5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo. Isómero A e Isómero B con el mismo MS m/z 423 $(M+1)^+$.

Etapa B: 5-[2-(2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

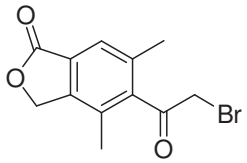
A una solución de isómeros A de 5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo (340 mg, 0,804 mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en atmósfera de Ar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC(MeOH/DCM = 1:15) para dar isómeros A de 5-[2-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

MS m/z 289 $(M+1)^+$.

A una solución de isómeros B de 5-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de fenilmetilo (470 mg, 1,114 mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadieron 100 mg de Pd/C en una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC(MeOH/DCM = 1:15) para dar isómeros B de 5-[2-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

MS m/z 289 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 40



5-(Bromoacetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Etapa A: 5-Acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un vial para microondas de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 4,6-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (de la síntesis del INTERMEDIO 9, 1,0 g, 4,2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,240 g, 0,207 mmol) y tributil(1-etoxi-vinil)estaño (2,20 g, 6,22 mmol); a la mezcla se añadió tolueno anhidro (18 ml) y el tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, el tubo se puso en un baño de aceite y se calentó a 110ºC durante 12 h; el análisis por LC indicó una pequeña cantidad de formación de producto. El tubo se retiró del baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró a sequedad a presión reducida y después el residuo resultante se trató con HCl 4 M (10 ml); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad y el residuo se disolvió de nuevo en DCM, se absorbió sobre gel de sílice y después se cargó en

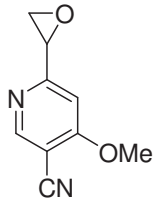
una columna de sílice para la separación con los sistemas de disolvente de Hexanos/EtOAc (1/1); esto produjo 5-acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,645 (s, 1H), 5,271 (s, 2H), 2,558 (s, 3H), 2,393 (s, 3H), 2,623 (s, 3H). LC-MS (IE, *m/z*): 205 $[M + 1]^+$; t_R = 3,08 min.

Etapa B: 5-(Bromoacetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 5-acetil-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (370 mg, 1,8 mmol) en THF (4 ml) se le añadió dibromuro de cobre (II) (486 mg, 2,20 mmol) a t.a.. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 horas. El análisis por TLC mostró la formación del producto deseado. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Después de la retirada del disolvente, se recogió 5-(bromoacetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,671 (s, 1H), 5,286 (s, 2H), 4,314 (s, 2H), 2,414 (s, 3H), 2,288 (s, 3H).

INTERMEDIO 41



4-Metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Etapa A: 5-Bromo-2-cloro-4-metoxipiridina

A una solución de 2-cloro-4-metoxipiridina (10,0 g, 69,7 mmol) en 50 ml de ácido sulfúrico a 0ºC se le añadió NBS. La mezcla de reacción se dejó en agitación y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 60ºC durante 5 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH 1 N (pH ~7), se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), $NaHCO_3$ sat. y salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite, que se cromatografió. Después de la elución con EtOAc al 0-25%/hexanos, se obtuvo el producto final.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8,4 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H);

LC/MS $(M+1)^+$ = 223,81; t_R = 2,75 min.

Etapa B: 6-Cloro-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipiridina (5,0 g, 22,48 mmol) en DMF (80 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. En este momento, se añadieron sucesivamente $Zn(CN)_2$ (3,96 g, 33,7 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (2,60 g, 2,25 mmol). La suspensión resultante se agitó a 95ºC durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar el sólido inorgánico. El disolvente (DMF) se evaporó para

proporcionar el residuo en bruto en forma de un aceite, que se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 0-30%/hexanos para producir el producto. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*$_6$), δ 8,69 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,04 (s, 3H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 168,96; t_R = 2,05 min.

Etapa C: 6-Etenil-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

Un tubo para microondas de 20 ml se cargó con 6-cloro-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (200,0 mg, 1,2 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (97,0 mg, 0,12 mmol), vinil trifluoroborato potásico (318,0 mg, 2,37 mmol), trietilamina (0,33 ml, 2,37 mmol) y EtOH (6 ml). El tubo para microondas se evacuó, se cargó (dos veces) con nitrógeno y se calentó a 140ºC. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Los extractos se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre una columna de SiO_2 (EtOAc al 0-30%/hexanos como eluyente). La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*$_6$), δ 8,65 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H) 4,05 (s, 3H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 161,03; t_R = 1,67 min.

Etapa D: 6-(2-Bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

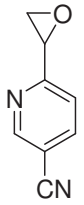
Una solución de 6-etenil-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (80,0 mg, 0,499 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (4 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (89,0 mg, 0,499 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del disolvente dio un aceite que se purificó sobre SiO_2 (EtOAc al 0-30%/hexanos como eluyente) produciendo 6-(2-bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo.
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*$_6$), δ 8,65 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (dd, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 6,1 Hz, 1H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 240,89; t_R = 1,31 min.

Etapa E: 4-Metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-bromo-1-hidroxietil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (74,0 mg, 0,288 mmol) en metanol anhidro (7 ml) se trató con carbonato sódico (61,0 mg, 0,576 mmol, 2,0 equiv.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4, la capa orgánica se retiró y el residuo se purificó sobre SiO_2 (EtOAc al 10-45%/hexanos como eluyente) para producir 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8,64 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 2,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 4,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 2,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 177,11; t_R = 1,68 min.

INTERMEDIO 42



6-(Oxiran-2-il) piridina-3-carbonitrilo

Etapa A: 6-Etenilpiridina-3-carbonitrilo

A una solución en agitación de 6-bromopiridina-3-carbonitrilo (2,0 g, 10,9 mmol) en EtOH (70 ml) se le añadieron bis[(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,892 mg, 0,10 mmol), vinil trifluoroborato potásico (2,93 g, 21,9 mmol), trietilamina (3,0 ml, 21,9 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de que se completara, según se determinó por HPLC de fase inversa-MS (1-2 h) y TLC (eluyente: acetato de etilo al 10% en hexanos), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Los extractos se concentraron y se cromatografiaron sobre una columna de SiO_2 (EtOAc al 0-20%/hexanos como eluyente). La evaporación del disolvente produjo 6-etenilpiridina-3-carbonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,8, Hz, 1H), 6,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H); LC/MS $(M+1)^+$ = 131,06.

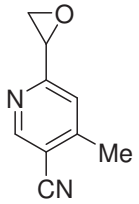
Etapa B: 6-(Oxiran-2-il) piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-etenilpiridina-3-carbonitrilo (0,742 g, 5,70 mmol) en una relación 2:1 de H_2O:t-BuOH (30 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida en porciones durante 5 min (1,07 g, 5,99 mmol) y se agitó a 40ºC durante 1 h. Después de enfriar a 5ºC, la reacción se basificó con la adición gota a gota de una solución de hidróxido sódico (0,684 g en 5 ml de H_2O, 17,1 mmol) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 × 30 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. La evaporación del disolvente y la purificación sobre SiO_2 (EtOAc al 0-30%/hexanos como eluyente) proporcionaron 6-(oxiran-2-il) piridina-3-carbonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8,87 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 2,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,94 (m, 1H); LC/MS $(M+1)^+$ = 147,09.

Se realizó la resolución de los epóxidos (prep-SFC, 160 ml/min, MeOH al 10% en SC CO_2, AD-H) para proporcionar: Isómero A: $(M+1)^+$ = 147,09. Isómero B: $(M+1)^+$ = 147,09.

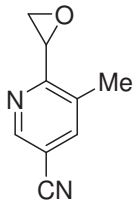
INTERMEDIO 43



4-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 4-metil-6-(oxiran-2-il) piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 partiendo de 6-cloro-4-metilpiridina-3-carbonitrilo. LC/MS $(M+1)^+$ = 161,13.

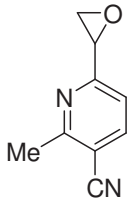
INTERMEDIO 44



5-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 5-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 partiendo de 6-cloro-5-metilpiridina-3-carbonitrilo. LC/MS $(M+1)^+$ = 161,10.

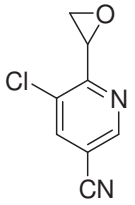
INTERMEDIO 45



2-Metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 2-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 partiendo de 6-cloro-2-metilpiridina-3-carbonitrilo. LC/MS $(M+1)^+$ = 161,16.

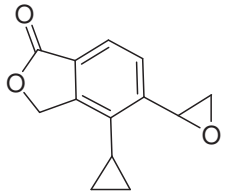
INTERMEDIO 46



5-cloro-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 5-cloro-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis del INTERMEDIO 42 partiendo de 5,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo.
LC/MS $(M+1)^+$ = 180,99.

INTERMEDIO 47



4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución enfriada (0ºC) de 5-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona (50 g, 0,235 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (400 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (55,5 g, 0,247 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (2 l), se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa B: 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (1 g, 2,95 mmol), viniltrifluoroborato potásico (474 mg, 3,54 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa C: 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una mezcla enfriada (0ºC) de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,2 g, 9,21 mol) y $Pd(OAc)_2$ (100 mg) en EtOAc (50 ml) se le añadió lentamente una solución de CH_2N_2 en éter (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se

inactivó con ácido acético, se filtró y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa D: 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-ciclopropil-2-benzofuran-1(3H)-ona (760 mg, 3,004 mmol), viniltrifluoroborato potásico (805 mg, 6,008 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 8 horas. Cuando el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado, la mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con HCl 0,1 N, bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

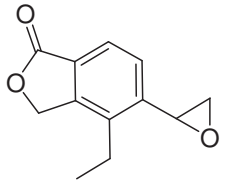
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 5,81 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,84-1,90 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 2H), 0,61-0,65 (m, 2H).

Etapa E: 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona:

A una solución de 4-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (440 mg, 2,2 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (1,14 g, 6,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0ºC. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar el producto 4-ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43-4,45 (m, 1H), 3,26-3,28 (m, 1H), 2,68-2,70 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,08-1,12 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

INTERMEDIO 48



4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,0 g, 8,37 mmol) y Pd/C (400 mg) en 50 ml de MeOH se agitó a ta en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche y después se filtró. El filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,76 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa B: 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-etil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,81 g, 7,51 mmol), viniltrifluoroborato potásico (1,21 g, 9,01 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante una noche y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

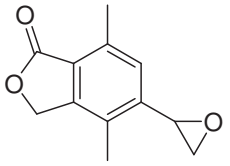
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 5,82 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,69 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa C: 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 4-etil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (1,1 g, 5,85 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (3,60 g, pureza del 85%, 17,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0ºC. Se calentó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto 4-etil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 49



4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: Ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico

Una solución de ácido 2,5-dimetilbenzoico (20 g, 133 mmol) en 100 ml de ácido sulfúrico conc. se enfrió a 0ºC y después se añadió *N*-bromosuccinimida (24 g, 139 mmol). La reacción se agitó a 0ºC durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,343 (s, 3 H).

Etapa B: (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol

A una solución de ácido 3-bromo-2,5-dimetilbenzoico (3,5 g, 15 mmol) en THF anhidro se le añadió complejo de borano·THF (1,0 M, 25 ml, 25 mmol) a 0ºC y después la reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con MeOH y se concentró para producir (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol.

Etapa C: 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de (3-bromo-2,5-dimetilfenil)metanol (1,6 g, 7,4 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se le añadió $Tl(OOCF_3)_3$ (4 g, 7,4 mmol) a ta y después la reacción se agitó a ta durante una noche en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión. Los sólidos residuales, LiCl (0,6 g, 14,9 mmol), MgO (0,6 g, 14,9 mmol) y $PdCl_2$ (0,13 g, 0,74 mmol) en MeOH se agitaron en una atmósfera de CO a 1 Mpa durante una noche. A la mezcla se le añadió EtOAc y se filtró. La fase orgánica se concentró para producir 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

Etapa D: 4,7-dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4,7-dimetil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,7 g, 2,9 mmol), viniltrifluoroborato potásico (0,544 g, 4 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,07 g) en 20 ml de EtOH y 20 ml de TEA se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 4,7-Dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

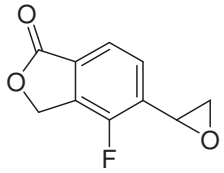
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 (s, 1 H), 6,85-6,92 (m, 1 H), 5,70 (d, J = 17,3 Hz,1 H), 5,40 (d, J = 11,0 Hz,1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Etapa E: 4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 4,7-dimetil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,4 g, 2,1 mmol) en 60 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (al 85%, 0,7 g, 4,2 mmol) a 0ºC. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla se lavó posteriormente con $NaHCO_3$ saturado, Na_2SO_3 acuoso, NaOH al 5% y salmuera. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 4,7-dimetil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,07 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,96-3,98 (m, 1 H), 3,14-3,16 (m, 1 H), 2,61-2,63 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

INTERMEDIO 50



4-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-Bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución de n-BuLi (40 ml, 100 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (10,6 g, 105 mmol) en 150 ml de THF a -70ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 15 minutos y después se enfrió de nuevo a -70ºC. Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (10 g, 45,7 mmol, en 50 ml de THF). La mezcla resultante se agitó a -70ºC durante 1 hora y después se burbujeó gas CH_2O (generado por calentamiento de 5,1 g de Para formaldehído a 200ºC) en la mezcla. La mezcla resultante se

agitó a -70ºC durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Se burbujeó gas HCl en la suspensión durante 15 minutos para dar una solución transparente. La mezcla se diluyó con 1 l de EtOAc y se lavó posteriormente con agua, Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secó sobe Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,72-7,75 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

Etapa B: 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (5,0 g, 21,6 mmol), viniltrifluoroborato potásico (4,4 g, 32,5 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg) en 100 ml de TEA y 100 ml de EtOH se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 4 h y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona.

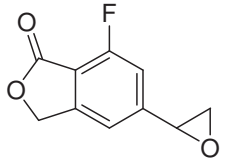
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,67-7,68 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,00 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

Etapa C: 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución de 4-fluoro-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona (4,0 g, 17,3 mmol) en 100 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (6,0 g, pureza del 85%, 34,6 mmol) en 50 ml de DCM a 0ºC. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,21-4,22 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H).

INTERMEDIO 51



7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico

Una solución de n-BuLi (20 ml, 50,0 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (5,6 g, 55,0 mmol) en 200 ml de THF a -70ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 15 minutos y después se enfrió de nuevo a -70ºC. Se añadió gota a gota una solución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (12,7 g, 50,0 mmol, en 50 ml de THF). La mezcla resultante se agitó a -70ºC durante 2 horas y después se vertió en hielo seco fresco y se agitó

durante una noche. La mezcla se diluyó con 1 l de éter y se lavó con agua dos veces. La capa de agua combinada se lavó con éter y después se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico n forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 7,85 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Etapa B: 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución de n-BuLi (36,7 ml, 91,6 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico (13,0 g, 43,6 mmol, en 200 ml de THF) a -70ºC. La solución resultante se agitó durante 15 minutos antes de que se burbujeara gas CH_2O (generado por calentamiento de 5,1 g de Para formaldehído a 200ºC) en la mezcla a -70ºC. La suspensión se agitó durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se burbujeó gas HCl en la suspensión durante 15 minutos para dar una solución transparente. La mezcla se diluyó con 1 l de EtOAc y se lavó posteriormente con agua, Na_2CO_3 saturado y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:EtOAc = 5:1) para dar 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,46 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H).

Etapa C: 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (4,6 g, 20,0 mmol), viniltrifluoroborato potásico (2,9 g, 22 mmol) y Pd $(dppf)_2Cl_2$ (0,5 g) en 40 ml de EtOH y 40 ml de TEA se calentó a reflujo en una atmósfera de Ar durante 4 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:EtOAc = 20 :1) para producir 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

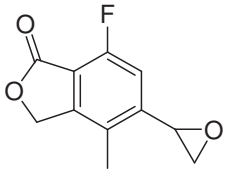
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,23 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,70-6,77 (m, 1 H), 5,89 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 5,51 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H).

Etapa D: 7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se añadió mCPBA (al 85%, 9,9 g, 48,9 mmol) a una solución de 7-fluoro-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (2,9 g, 16,3 mmol) en 300 ml de DCM a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de que se enfriara a 0ºC. La mezcla se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), Na_2SO_3 acuoso (50 ml x 2), NaOH al 5% (50 ml) y salmuera y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM para producir 7-fluoro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,20 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,94-3,96 (m, 1 H), 3,21-3,24 (m, 1 H), 2,75-2,77 (m, 1 H); MS m/z 195 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 52



7-fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico

A una solución enfriada (0ºC) de ácido 5-fluoro-2-metil-benzoico (20 g, 130 mmol) en ácido sulfúrico conc. (200 ml) se le añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (24,3 g, 136 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 3 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (2 l) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol

A una solución enfriada (0ºC) de ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico (3 g, 12,9 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió lentamente complejo de borano·THF (25,8 ml, 1 M en THF, 25,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 (dd, J = 8,6 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Etapa C: 5-Bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución de (3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-metanol (1,7 g, 7,76 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se le añadió $Tl(CF_3COO)_3$ (4,2 g, 7,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml). A la mezcla se le añadieron $PdCl_2$ (137 mg, 0,776 mmol), LiCl (652 mg, 15,5 mmol) y MgO (652 mg, 15,5 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar en una atmósfera de CO (344,74 kPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona.

Etapa D: 7-Fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona

Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (0,6 g, 2,45 mmol), viniltrifluoroborato potásico (492 mg, 3,67 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) en 20 ml de TEA y 20 ml de EtOH se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 4 h y después se concentró. El aceite resultante se purificó por prep-TLCpara dar 7-fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona.

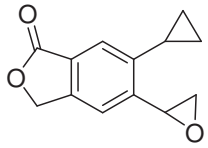
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 5,80 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Etapa E: 7-Fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

A una solución de 7-fluoro-4-metil-5-vinil-3H-isobenzofuran-1-ona (420 mg, 1,71 mmol) en 10 ml de DCM se le añadió lentamente mCPBA (741 mg, pureza del 85%, 3,43 mmol) en 10 ml de DCM a 0ºC. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 acuoso hasta que el papel de KI no cambió de color. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto 7-fluoro-4-metil-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona. Los enantiómeros del producto se resolvieron por SFC (Columna: Chiralpak AD-H 250 x4,6 mm de D.I., 5 μm; Fase móvil: metanol (DEA al 0,05%) en CO_2 del 5% al 40%; Caudal: 2,35 ml/min; Longitud de onda: 220 nm).

MS m/z 209 $(M+1)^+$.

INTERMEDIO 53



6-Ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz de 500 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-(2-hidroxietil)-6-yodo-2-benzofuran-1(3H)-ona (5 g, 16,4 mmol), viniltrifluoroborato potásico (3,3 g, 24,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,6 g, 0,822 mmol) y TEA (2,3 ml). Después, la mezcla se disolvió en EtOH (50 ml) y se calentó a 100ºC en un baño de aceite de silicio durante 2 h; y el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se trató con EtOAc (150 ml), se vertió en un embudo de decantación y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). Después, la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo orgánico resultante se disolvió en DCM, se absorbió en gel de sílice y se purificó por MPLC (hexanos/EtOAc; eluyente 1/1) para proporcionar 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 8,03 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,023-7,08 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,31-5,36 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 2H).

Etapa B: 6-Ciclopropil-5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz de 100 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron 5-(2-Hidroxietil)-6-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,9 g, 4,41 mmol) y diacetato de paladio (0,049 g, 0,220 mmol), seguido de la adición de diazometano recién preparado (3,7 g, 88 mmol) en éter dietílico (10 ml) durante el transcurso de 20 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un medio blindado durante 1 h. Cuando la reacción se completó, el

disolvente se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H) 5,28-5,32 (m, 3H), 3,97-4,03 (m, 3H), 3,23-3,26 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 4H); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 219,

Etapa C: 6-Ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz de 100 ml que contenía una barra de agitación se le añadieron el compuesto 6-ciclopropil-5-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3H)-ona, (0,5 g, 2,29 mmol), TEA (20 ml) seguido de la adición de diclorometano (25 ml). El matraz se puso en un baño de refrigeración a ºC y se trató lentamente con cloruro de metanosulfonilo (6,5 ml, 83 mmol). Después, mezcla resultante se agitó durante 20 min. El análisis por TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo (LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 297; t_R = 1,01 min) se disolvió en diclorometano (25 ml), se trató con DBU (0,7 ml, 4,72 mmol) y se agitó durante 2 h. El control por TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

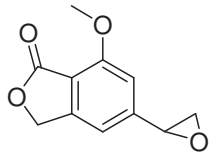
Etapa D: 6-Ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Se disolvió 6-ciclopropil-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,45 g, 2,25 mmol) en diclorometano (10 ml), se trató con ácido meta-cloro perbenzoico (1 g, 6,3 mmol) a 0ºC y se agitó durante 12 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado; la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 1/1) para dar 6-Ciclopropil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. El oxirano se resolvió adicionalmente sobre una columna quiral, dando dos isómeros:

Oxirano A - ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,29-5,33 (m, 2H), 4,21-4,42 (m, 1H), 3,16-3,34 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 1H) 2,09-2,11 (m, 1H), 1,07-1,14 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 2H).

Oxirano B - ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,29-5,30 (m, 2H), 4,412-4,42 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H), 1,07-1,60 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 2H)

INTERMEDIO 54



7-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

Etapa A: 4-Alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo

A un matraz que contenía 5-alil-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (5,0 g, 26,0 mmol) y *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida se le añadió DCM (75 ml). El matraz se puso at 0ºC, se trató con Et_3N (4 ml) y se agitó durante 2 días a temp. ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo en un matraz se trató con dppf (0,18 g, 0,45 mmol), $PdOAc_2$ (0,1 g, 0,44 mmol) y Et_3N (8 ml, 56 mmol) seguido de la adición de DMF (45 ml) y MeOH (30 ml). Después, la mezcla de reacción se desgasificó, se purgó 3 veces con CO y se agitó en una atmósfera de CO durante 6 h a 70ºC. Cuando el análisis por LC indicó el consumo del material de partida, la solución se concentró a sequedad. El residuo orgánico se purificó por MPLC (hexanos/EtOAc = 1/0,2) para proporcionar 4-alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo.

LC/MS: $[(M+1)]^+ = 236$,

Etapa B: 5-Alil-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona

A un matraz cargado con 4-alil-2-formil-6-metoxibenzoato de metilo (0,77 g, 1 mmol) se le añadió borohidruro sódico (0,36 g, 9,33 mmol); después, la mezcla se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante 18 h a temp. ambiente. El análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). Después, la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por MPLC (hexanos/EtOAc = 1/0,5) para proporcionar 5-alil-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona.

LC/MS: $[(M+1)]^+ = 205$,

Etapa C: (7-Metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído

En un matraz que contenía 5-alil-7-metoxi-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,24 g, 1,18 mmol) en MeOH (10 ml) a -78ºC se burbujeó ozono durante 10 min. seguido de la adición de sulfuro de dimetilo (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temp. ambiente. El análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar (7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 207$.

Etapa D: 5-(2-Hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución de (7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (0,12 g, 0,58 mmol) se trató con borohidruro sódico (0,05 g, 1,45 mmol) y metanol (10 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar 5-(2-hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 209$.

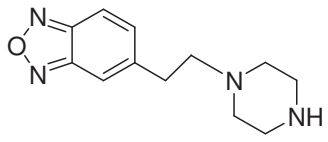
Etapa E: 7-Metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona

Una solución en diclorometano de 5-(2-hidroxietil)-7-metoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona se enfrió a 0ºC y se trató lentamente con cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,4 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,44 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó durante 20 min. El análisis por TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. Al residuo (LC/MS: $[(M+1)]^+ = 287$; $t_R = 0,81$ min) (0,16 g, 0,56 mmol) se le añadieron DBU (0,19 ml, 1,26 mmol) y diclorometano (2 ml) y se agitó durante 2 h. El control por TLC mostró la conversión en la olefina. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: 7-Metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona

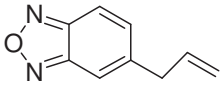
A una solución de 7-metoxi-5-vinil-2-benzofuran-1(3H)-ona en DCM (5 ml) se le añadió ácido meta-cloro perbenzoico (0,18 g, 1,05 mmol) a 0ºC y se agitó durante 12 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado; la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El epóxido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 1/1) para dar 7-metoxi-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 207$.

INTERMEDIO 55



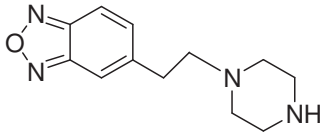
5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol

Etapa A: 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol



Se disolvió 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol (10 g, 50,3 mmol) en tolueno (300 ml) y se trató con cloruro de litio (6,39 g, 151 mmol) , Pd(Ph3P)4 (2,90 g, 2,51 mmol) y aliltributilestanano (18,66 ml, 60,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se volvió de color negro. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió a través de una columna ISCO Redi-Sep de 120 g eluyendo con acetato de etilo al 0-10%/hexano para producir 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol.

Etapa B: 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol

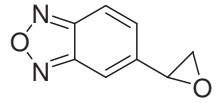


Se disolvió 5-(prop-2-en-1-il)-2,1,3-benzoxadiazol (480, 3,0 mmol) en DCM y se enfrió a -78ºC. Se burbujeó ozono hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte azulado y después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla para eliminar el exceso de ozono. Después, se añadió Boc-piperazina (558 mg, 3,0 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (2541 mg, 11,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó a través de una columna Redi-sep de 40 g para producir 4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se disolvió en dioxano y se trató con 7 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó y después el residuo se recogió en acetato de etilo y se hizo alcalino mediante la adición de NaOH 1 N. El acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, después se secó sobre Na2SO4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MPLC cromatografía usando 5% de (1 NH4OH:10 MeOH) en DCM al 95% para producir 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol.

^{1}H RMN (600 MHz,CDCl3): δ 7,72(d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,92(t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H)

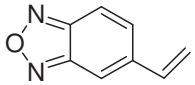
LC-MS**:** M+1= 233.

INTERMEDIO 56



5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol

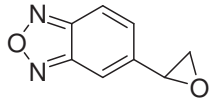
Etapa A: 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol



Se suspendieron 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol (5,5 g, 27,6 mmol)), vinilfluoroborato potásico (7,40 g, 55,3 mmol) y PdCl2(dppf)-CH2Cl2Adduct (1,088 g, 1,332 mmol) en etanol (75 ml) y después se añadió TEA (7,70 ml, 55,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó a través de un lecho de gel de sílice ISCO Redi-Sep de 330 g eluyendo con EtOAc al 20%/hexano para producir 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol.

^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,81(d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 10,9 Hz, 0,5H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 0,5H), 5,94 (d. J=17,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 11 Hz, 1H).

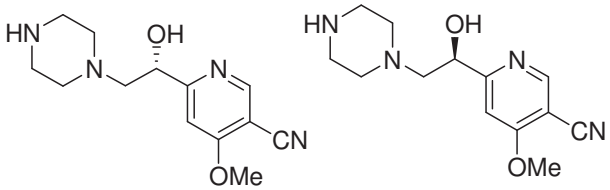
Etapa B: 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol



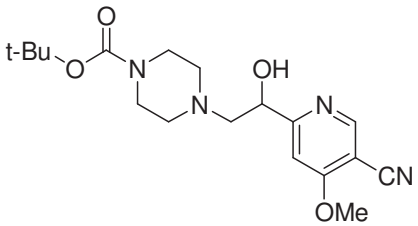
Se disolvió 5-etenil-2,1,3-benzoxadiazol (2,82 g, 19,30 mmol) en DCM (100 ml), después se añadió mCpBA (9,99 g, 57,9 mmol) y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con NaS2O3 acuoso al 10% (1 x 25 ml) y después con NaOH 1 N (1 x 25 ml), seguido de salmuera (1 x 25 ml) y se secó sobre Na2SO4. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MPLC usando una columna ISCO Redi-sep de 120 g y eluyendo con un sistema de disolventes de EtOAc al 0%-100%/hexano para producir 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol.

^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,83(d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,82(s, 1H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,98(t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,84(dd. J=5,2 Hz, J = 2,5 Hz, 1H).

INTERMEDIOS 57A y 57B



Etapa A: 4-[2-(5-Ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



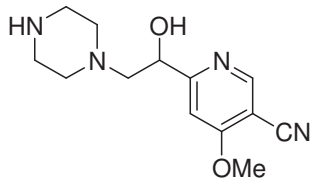
Un recipiente Pirex de 20 ml se cargó con una barra de agitación magnética (1,68 g, 9,54 mmol) de 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo, (2,66 g, 14,3 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 10 ml de EtOH. Después, se introdujo en el reactor de microondas y se irradió a 150ºC durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1-10%/diclorometano) que produjo el producto en forma de una mezcla isomérica. LC/MS: (IE, *m/z*) 307,09 $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$.

Esta mezcla se separó adicionalmente en sus enantiómeros usando SFC-HPLC a 21 x 250 mm en una columna Chiralpak AD-H, eluyendo con MeOH al 10%/CO_2 + IBA al 0,2% con un caudal de 70 ml/min, 100 bar, 50 mg/ml en (1:1 de MeOH:MeCN), 40ºC, 220 nm, Thr = 200. El Enantiómero A eluyó a aproximadamente 4,56 min, y el Enantiómero B eluyó a aproximadamente 5,72 min.

Isómero A: HPLC analítica quiral (columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 250 mm, MeOH al 15% (IBA al 0,2%)/CO_2, eluyendo a 2,4 ml/min): t_R = 4,56 min. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 2,25 min; $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$ = 307,07.

Isómero B: HPLC analítica quiral (columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 250 mm, MeOH al 15% (IBA al 0,2%)/CO_2, eluyendo a 2,4 ml/min): t_R = 5,72 min. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 2,25 min; $[(M + 1) - t\text{-}Bu]^+$ = 307,07.

Etapa B: 6-(1-Hidroxi-2-piperazin-1-il-etil)-4-metoxi-piridina-3-carbonitrilo

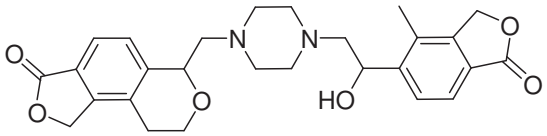


El Enantiómero A de 4-[2-(5-ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 3,59 mmol) se disolvió en 5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró hasta ¼ del volumen original y se diluyó con 10 ml de éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para producir la sal TFA de la amina. Este intermedio se diluyó con bicarbonato sódico acuoso al 5% con adición reiterada d NaOH 10 N para llevar pH de la extracción por encima de 10. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 0,39 min; $[M + 1]^+$ = 263,12

El Enantiómero B de 4-[2-(5-ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-hidroxi-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,76 mmol) se disolvió en 5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró hasta ¼ del volumen original y se diluyó con 10 ml de éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para dar la sal TFA de la

amina. Este intermedio se diluyó con bicarbonato sódico acuoso al 5% con adición reiterada de NaOH 10 N para llevar el pH de la extracción por encima de 10. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto. LC/MS: (IE, *m/z*) t_R = 0,62 min; $[M+1]^+$ = 263,09

EJEMPLO 1



6-({4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-3(6*H*)-ona

Etapa A: 5-Bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*]-ona

A una solución de 5-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (5,00 g, 23,5 mmol) a 0ºC en TfOH (100 ml) se le añadió NIS (5,55 g, 24,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche; el análisis por LC de la mezcla de reacción indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua (1 l) con agitación. Después, a la solución se le añadió EtOAc (500 ml) y posteriormente se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad; se absorbieron sobre gel de sílice y se separaron con los sistemas de disolventes de (hexanos/EtOAc = 1/1) para producir 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*]-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H).

Etapa B: 5-Bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-yodo-2-benzofuran-1(3*H*]-ona (2,42 g, 7,13 mmol), aliltributilestaño (2,36 g, 7,13 mmol), LiCl (1,50 g, 35,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 g, 0,173 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 90-100ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado, se vertió EtOAc (100 ml) en la solución y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a sequedad, se absorbió sobre gel de sílice y después se separó sobre una columna de gel de sílice para dar 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,795 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,680 (d, *J* = 8 Hz, 8,5 Hz, 1H), 5,938-5,925 (m, 1H), 5,302 (s, 2H), 5,192-5,172 (m, 1H), 5,075-5,041 (m, 1H), 3,611-3,599 (m, 2H).

Etapa C: 5-Bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

En una solución de 5-bromo-4-prop-2-en-1-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,27 g, 5,02 mmol) en MeOH (50 ml) y DCM (50 ml) se burbujeó O_3 a -78ºC hasta que la solución se volvió de color azul; el exceso de ozono se retiró a alto vacío. Después de que el color de la solución cambiara a incoloro, a la mezcla de reacción se le añadió $NaBH_4$ (0,8 g, 20 mmol) y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; el análisis por LC y TLC indicó que la reacción se había completado; el disolvente se retiró a alto vacío, después el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo orgánico se absorbió sobre gel de sílice y se separó sobre una columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,7 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

Etapa D: 5-Etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 5-bromo-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,460 g, 1,78 mmol), tributil(vinil)estaño (0,676 g, 2,13 mmol), LiCl (0,224 g, 5,33 mmol) y Pd (PPh_3)4 (0,10 g, 0,087 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 100-110ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche; el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado, se vertió EtOAc en la solución (100 ml), se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se separó sobre una columna de sílice para dar 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 5,79-5,84 (m, 1H), 5,50-5,53 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

Etapa E: 4-(2-Hidroxietil)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadió 5-etenil-4-(2-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,2 g, 5,9 mmol) a un matraz que contenía una barra de agitación. Después, al matraz se le añadió diclorometano (20 ml). El matraz se puso en un baño frío a 0ºC; se vertió mCPBA (1,5 g, 8,8 mmol) en el matraz y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche; el análisis por LC así como por TLC (hexanos/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción se había completado. La solución se trató con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$, $Na_2S_2O_3$ y agua, después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a sequedad, esto después se trató con AcOH (20 ml) y se agitó durante una noche; el análisis por LC indicó la formación del producto ciclado. El disolvente se retiró y el residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice y se aisló 6-(hidroximetil)-8,9-dihidro-1H-furo[3,4-f]isocromen-3(6*H*)-ona con los sistemas de disolvente de hexanos/EtOAc (1/1).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,807 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,337 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,279 (s, 2H), 4,985 (s, 1H), 4,302-4,302 (m, 1H), 4,183-4,084 (m, 2H), 3,954-3,912 (m, 2H), 3,006-2,944 (m, 1H), 2,717-2,686 (m, 1H), 2,179-2,172 (m, 2H).

Etapa F: (3-Oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato

Se trató 6-(hidroximetil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-3(6*H*)-ona, en DCM (10 ml) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,40 g, 2,3 mmol); a la mezcla se le añadió piridina (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El análisis por TLC (hexanos/EtOAc = 1/0,5) y LC indicó el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se trató con diclorometano, se lavó con NaCl, agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a sequedad, se absorbió sobre gel de sílice y después se sometió a purificación sobre gel de sílice; se aisló (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato con el sistema de disolvente de hexanos/EtOAc (1/0,5).

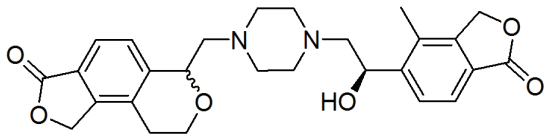
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,781 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,727 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,367 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,257 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,206 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,253 (s, 2H), 5,110 (s, 1H), 4,481-4,452 (m, 2H), 4,419-4,385 (m, 2H), 4,196-4,153 (m, 2H), 2,495 (s, 3H).

Etapa G: 6-({4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-3(6*H*)-ona

A un tubo para microondas de 5 ml se le añadieron (3-oxo-3,6,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-6-il)metil-4-metilbencenosulfonato (50 mg, 0,13 mmol), la base libre generada por el lavado de bicarbonato acuoso de cloruro de 1-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-io (55 mg, 0,20 mmol) y una barra de agitación; la mezcla se disolvió en acetonitrilo (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, el tubo se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120ºC durante 1 h; el análisis por LC indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se sometió a HPLC dirigida a masas por purificación para dar 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isocromen-3(6*H*)-ona, en forma de una mezcla de isómeros que podrían separarse parcialmente en las condiciones de purificación.

LC-MS (IE, *m/z*): 478 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 1A y 1B

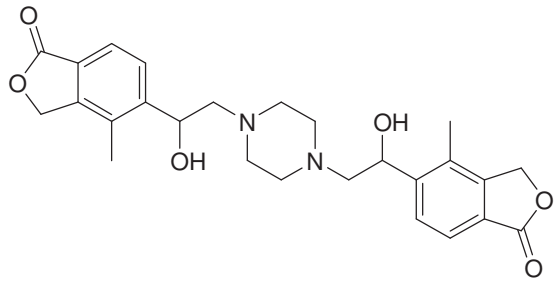


e isómeros 1A y 1B separados

(6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona y (6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona

Se preparó (6*S*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona y (6*R*)-6-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-8,9-dihidro-1*H*-furo[3,4-*f*]isocromen-3(6*H*)-ona en forma de dos isómeros individuales de la misma manera que el EJEMPLO 1 (mezcla de isómeros) con la excepción de que se usó 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona como el reactivo epoxídico y la mezcla final de dos isómeros se separó usando cromatografía SFC con una columna OJ-H.

EJEMPLO 2



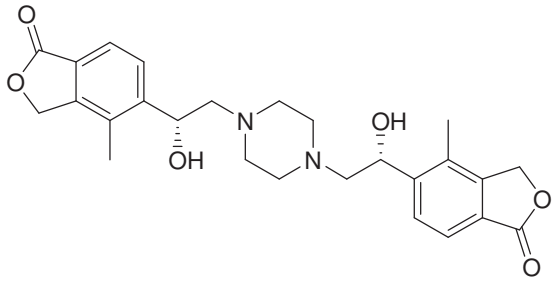
5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

A un tubo para microondas cargado con 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (194 mg, 1,00 mmol) y piperazina (40 mg, 0,46 mmol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (4 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato microondas a 150ºC durante 90 minutos. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente al 0~7% de MeOH-DCM). Después de la retirada de los disolventes, se recogió 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,10 (dd, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 2H), 4,01 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (dd, *J* = 10,5, 13 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H). LCMS M+1 (calc. 467, encontrado 467).

Los tres isómeros de 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona), pueden resolverse en una columna IA analítica (5 μ), con el isómero *R*,*R* (EJEMPLO 2A) eluyendo a 17,4 min, el isómero *R*,*S* (EJEMPLO 2C) eluyendo luego a 21,0 min y el isómero *S*,*S* (EJEMPLO 2B) eluyendo en último lugar a 22,6 min.

EJEMPLO 2A



5,5'-{Piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Método 1: A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (972 mg, 5,11 mmol) y piperazina (200 mg, 2,3 mmol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (16 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato microondas a 150ºC durante 90 minutos. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente al 0~7% de MeOH-DCM). Después de la retirada de disolventes, se recogió 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 4,00 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H);
LCMS M+1 (calc. 467, encontrado 467).

Método 2: Se cargaron piperazina (4,51 g, 52,4 mmol) y 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (20,0 g, 105 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, equipado con un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tolueno (80,0 ml, 751 mmol) y N,N-dimetilacetamida (80 ml, 854 mmol) para proporcionar una suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 110ºC, convirtiéndose en homogénea a 25ºC. Después de agitar durante 4,5 h a 110ºC, la temperatura se elevó a 115ºC para conducir la reacción a la siguiente etapa. Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a.. Después de la refrigeración, sucedió la cristalización. Se añadió mediante un embudo de adición agua (45 ml), generando una suspensión espesa. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 4:1 de agua:DMA (60 ml) seguido de agua (2 x 35 ml). El sólido se

secó en el embudo al vacío con un barrido de nitrógeno a una masa constante. Se aisló 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 4,30-3,51 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H).

Los compuestos de la presente invención son aminas y por lo tanto pueden convertirse en una diversidad de sales por tratamiento con varios ácidos. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2A puede convertirse en varias formas de sales diferentes como se muestra en los siguientes ejemplos representativos. Estos son ejemplos seleccionados y no pretenden ser una lista exhaustiva; pueden prepararse muchas sales adicionales de una forma similar usando una diversidad de ácidos.

EJEMPLO 2A-1 (sal di-HCl): Diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

A un matraz de 250 ml con forma de pera cargado con la base libre (1,2 g, 2,6 mmol) y una barra de agitación se le añadió DCM. La solución se agitó hasta que todos los sólidos desaparecieron. A esta solución se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,6 ml, 4,0 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos más. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto se dejó secar en una bomba de alto vacío hasta que no hubo cambio de peso. Se determinó que el producto era diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

EJEMPLO 2A-2 (sal HCl): Clorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

A un vial de 20 dram cargado con la base libre (160 mg, 0,34 mmol) y una barra de agitación se le añadió HCl 0,1 M en IPA. La solución se dejó en agitación a t.a. durante 30 minutos y después se calentó a 40ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el producto resultante se dejó en una bomba de alto vacío durante 16 horas. El producto correspondió a clorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

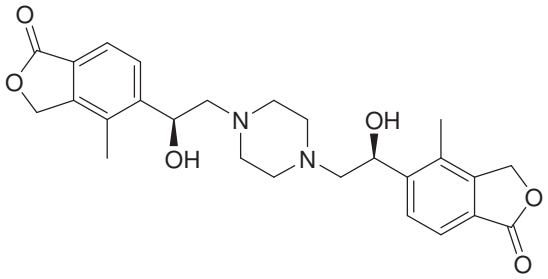
EJEMPLO 2A-3 (mono-hidrato de la sal di-HCl): Diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) hidrato

A un matraz cargado con la base libre (1,0 g, 2,1 mmol) y una barra de agitación se le añadió HCl 1 N (50 ml). La mezcla se dejó en agitación hasta que todos los sólidos se disolvieron. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto resultante se dejó en una bomba de alto vacío durante 16 horas. Se determinó que el producto era diclorhidrato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) hidrato.

EJEMPLO 2A-4 (sal H_2SO_4): Sulfato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (sal)

A un matraz de 100 ml cargado con una solución de la base libre (154 mg, 0,330 mmol) en DMF:MeOH (3:1) (20 ml) y una barra de agitación se le añadió H_2SO_4 0,1 M (3,3 ml). La solución se dejó en agitación a TA durante 30 minutos y después se calentó a 40ºC durante 2 horas. Durante este tiempo se formaron muchos sólidos. El disolvente se retiró al vacío y los sólidos de color blanco se dejaron a alto vacío durante 16 horas para producir sulfato de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*R*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (sal).

EJEMPLO 2B

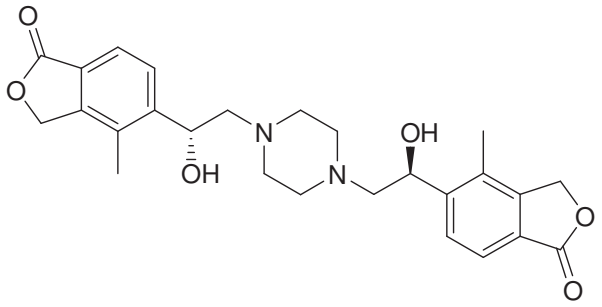


5,5'-{Piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 4-metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (980 mg, 5,15 mmol) y piperazina (200 mg, 2,3 mmol) se le añadieron una barra de agitación y EtOH (16 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un aparato microondas a 150ºC durante 90 minutos. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente del 0~7% de MeOH-DCM). Después de la retirada de los disolventes, se recogió 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (560 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (s, 4H), 5,25 (s, 4H), 5,11 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 4,30-3,51 (ancho, 2H), 2,90 (ancho, 4H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,44 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); LCMS M+1 (calc. 467, encontrado 467).

EJEMPLO 2C



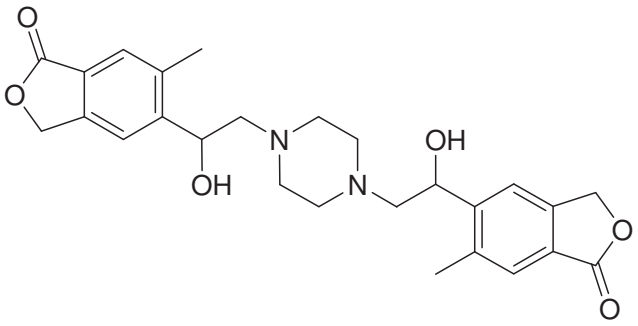
5-((1*R*)-1-Hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un tubo para microondas de 20 ml cargado con 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (166 mg, 0,600 mmol) y una barra de agitación se le añadieron 4-metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (171 mg, 0,900 mmol) y etanol (10 ml). La mezcla se calentó en un aparato microondas a 150ºC durante 90 minutos. Después de que la reacción se enfriara, al tubo se le añadió DCM (5 ml). La mezcla se dejó en reposo a TA durante una noche. Durante este tiempo precipitaron muchos sólidos; estos se recogieron por filtración. El análisis por HPLC quiral mostró que el material tenia una pureza del 95% de ee de 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,74 (s, 4H), 5,43 (m, 4H), 6,60-5,80 (ancho, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,40 (ancho, 8H), 3,09 (ancho, 4H), 2,32 (s, 6H);

LCMS M+1 (calc. 467, encontrado 467).

EJEMPLO 3



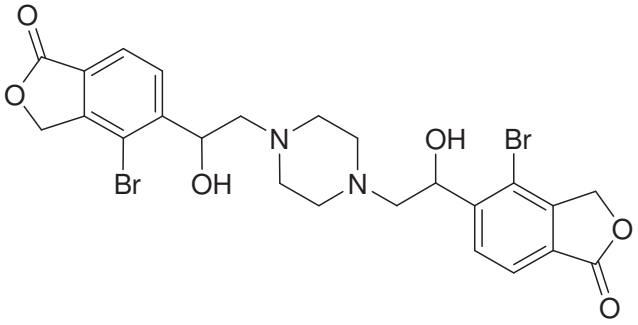
5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

La reacción se realizó de una forma similar a las condiciones generales de apertura del epóxido como se muestra para el EJEMPLO 2 partiendo de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. Se purificó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(6-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) por HPLC preparativa de fase inversa.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (s, 2H), 7,67 (s, 2H), 5,27 (s, 4H), 5,07 (m, 2H), 4,30-3,70 (ancho, 2H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,65-2,50 (m, 5H), 2,42 (s, 6H), 2,37 (m, 2H);

LCMS M+1 (calc. 467, encontrado 467).

EJEMPLO 4

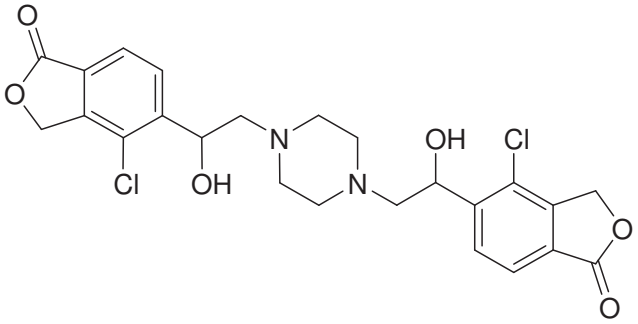


5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

La reacción se realizó de una forma similar a las condiciones generales de apertura del epóxido mostradas para el EJEMPLO 2 partiendo de 4-bromo-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. 5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-bromo-2-benzofuran-1(3*H*)-ona), una mezcla de tres diastereómeros se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

LCMS M+1 (calc. 597, encontrado 597).

EJEMPLO 5

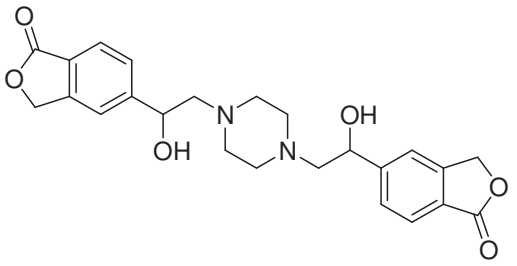


5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-cloro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

La reacción se realizó de una forma similar a las condiciones generales de apertura del epóxido mostradas en el EJEMPLO 2 partiendo de 4-cloro-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa produjo 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-cloro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LCMS M+1 (calc. 507, encontrado 507).

EJEMPLO 6



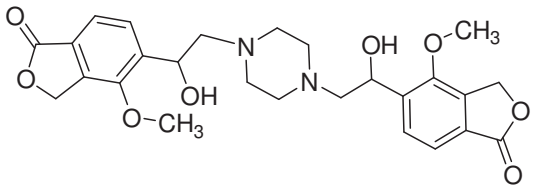
5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

La reacción se realizó de una forma similar a las condiciones generales de apertura del epóxido mostradas en el EJEMPLO 2 partiendo de 5-oxirano-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa produjo 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) diastereómero A: δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,40 (s, 4H), 4,84 (m, 2H), 2,41-2,69 (solapamiento m, 12H); diastereómero B: δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 4H), 4,03 (m, 2H), 2,41-2,69 (solapamiento m, 12H);

LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 438,5.

EJEMPLO 7



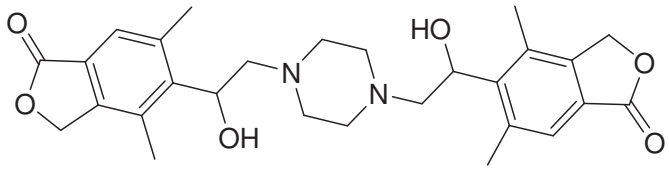
5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis[4-(metiloxi)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona]

La reacción se realizó en las condiciones generales de la apertura del epóxido como se ha mostrado en el EJEMPLO 2 (a 130ºC durante 60 min) partiendo de 4-(metiloxi)-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. La purificación por TLC preparativa produjo 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis[4-(metiloxi)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona].

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$,) δ en ppm: 7,88 (2H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 7,64 (2H, aromático, d, *J* = 7,6 Hz), 5,48 (4H, s), 5,14 (2H, m), 3,96 (6H, s), 3,0-2,1 (12 H, m).

LC-MS (IE, *m/z*): 499,02 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 8

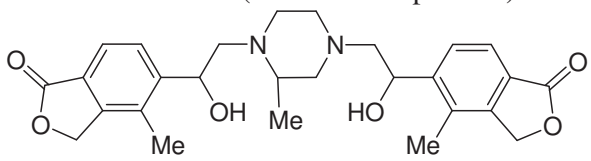


5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

La reacción se realizó en las condiciones generales de apertura del epóxido como se ha mostrado en el EJEMPLO 2 (a 160ºC durante 60 min). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para dar el producto deseado, 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

LC-MS (IE, *m/z*): 495 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 9 (e isómeros separados)



5,5'-[(2-Metilpiperazina-1,4-diil)bis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Una mezcla de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (700 mg, 3,684 mmol) y 2-metilpiperazina (184 mg, 1,842 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLCpara obtener dos picos (pico 1 y pico 2). Cada pico se separó adicionalmente por cromatografía SFC quiral para obtener tres isómeros quirales por cada uno (de 8 isómeros se obtuvieron seis, aunque dos pueden ser mezclas de 2 isómeros).

Isómero A ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,20 (s, 4H), 5,00~5,16 (m, 2H), 2,30~3,30 (m, 11H), 2,26 (s, 6H), 1,16~1,18 (m, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isómero B ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, s, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,06~5,15 (m, 2H), 3,02~3,26 (m, 2H), 2,28~2,82 (m, 9H), 2,26 (s, 6H), 1,16~1,18 (m, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

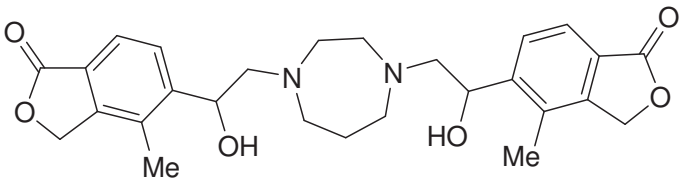
Isómero C ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,09~5,12 (m, 2H), 3,22~3,28 (m, 1H), 3,12~3,18 (m, 1H), 2,72~2,80 (m, 3H), 2,35~2,68 (m, 6H), 2,28 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isómero D ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,68~7,74 (m, 4H), 5,32 (s, 4H), 5,18~5,24 (m, 2H), 2,50~3,38 (m, 11H), 2,32 (s, s, 6H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isómero E ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,68~7,76 (m, 4H), 5,34 (s, 4H), 5,18~5,24 (m, 2H), 2,50~2,96 (m, 11H), 2,32 (s, s, 6H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isómero F ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,70~7,80 (m, 4H), 5,35 (s, 4H), 5,20~5,30 (m, 2H), 2,50~3,35 (m, 11H), 2,33 (s, s, 6H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/e 481 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 10 (tres isómeros separados)



5,5'-[1,4-Diazepano-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

La reacción se realizó de una forma similar a las condiciones generales de apertura de epóxido como se ha mostrado en el EJEMPLO 2 (a 150ºC durante 60 min) partiendo de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona y 1,4-diazepano. La purificación por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:1) produjo 5,5'-[1,4-diazepano-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Después, la mezcla resultante de isómeros se separó para dar los tres diastereómeros puros por cromatografía SFC quiral.

Isómero 1 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,98~5,00 (m, 2H), 2,98~3,04 (m, 4H), 2,78~2,84 (m, 6H), 2,38~2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,92~1,98 (m, 2H);

MS m/e 481 $(M+1)^+$

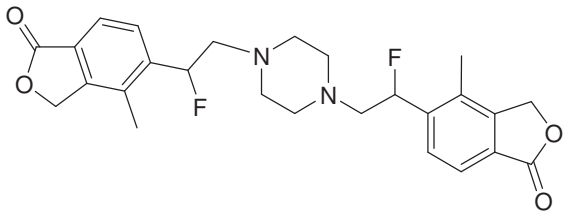
Isómero 2 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,23 (s, 4H), 4,98~5,02 (m, 2H), 2,97~3,05 (m, 4H), 2,78~2,85 (m, 6H), 2,36~2,45 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,90~1,97 (m, 2H);

MS m/e 481 $(M+1)^+$.

Isómero 3 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (s, 4H), 5,20 (s, 4H), 4,92~4,96 (m, 2H), 2,88~3,00 (m, 4H), 2,70~2,82 (m, 6H), 2,32~2,38 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,82~1,94 (m, 2H);

MS m/e 481 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 11



5,5'-[Piperazina-1,4-diilbis(1-fluoretano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

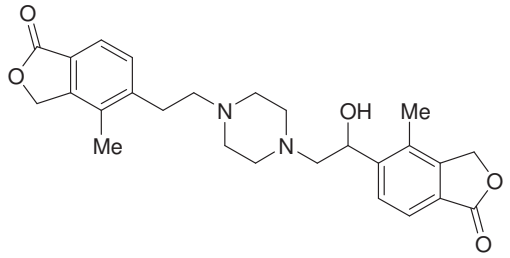
Se disolvió 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (28 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml). La solución se enfrió a 0ºC. A la solución anterior se le añadió DAST (17 µl, 0,13 mmol, 2,2 equiv.). La reacción se calentó a t.a. y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió con la adición de NH_4Cl acuoso. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato acuoso, agua y

salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se obtuvo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,79 (2H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,93 (2H, m), 5,26 (4H, s), 4,0-2,5 (m), 2,30 (6H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 471,1 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 12



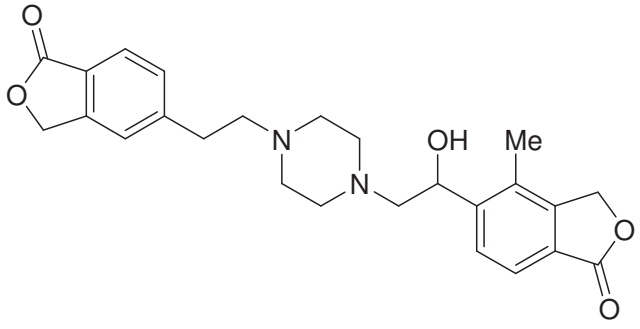
5-(1-Hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se suspendieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (60 mg, 0,31 mmol, 1,2 mmol) y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (68 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (5 ml) en un tubo para microondas. El tubo se tapó, se desgasificó al vacío y se purgó con gas nitrógeno. La mezcla se calentó a 150ºC durante 30 min por irradiación con microondas. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH al 0-10%/DCM).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,80 (2H, br-s), 7,70 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,25 (4H, br-s), 5,10 (1H, dd, *J* = 3,1 Hz, *J* = 10,6 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,29 (3H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 451,4 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 13



5-(1-Hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

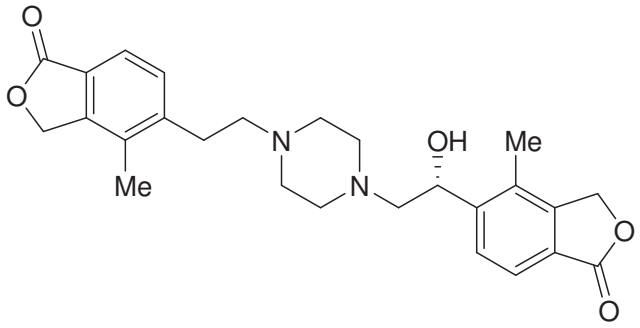
Se preparó 5-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis

del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,80 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,25 (4H, br-s), 5,10 (1H, dd, *J* = 3,1 Hz, *J* = 10,6 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,29 (3H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 437,4 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 14



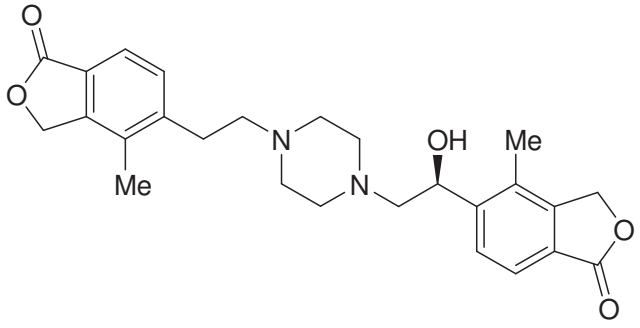
5-((1*R*)-1-Hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-((1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (4H, br-s), 5,10 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,2 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,28 (3H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 451,53 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 15



5-((1*S*)-1-Hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

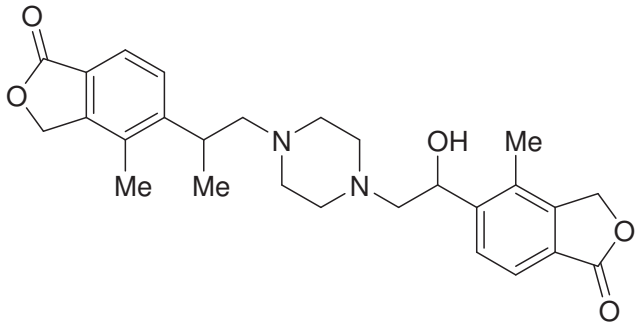
Se preparó 5-((1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona se preparó de una forma similar a

la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-[(2*S*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 4-metil-5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (4H, br-s), 5,10 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,2 Hz), 3,0-2,4 (14H, m), 2,30 (3H, s), 2,28 (3H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 451,52 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 16



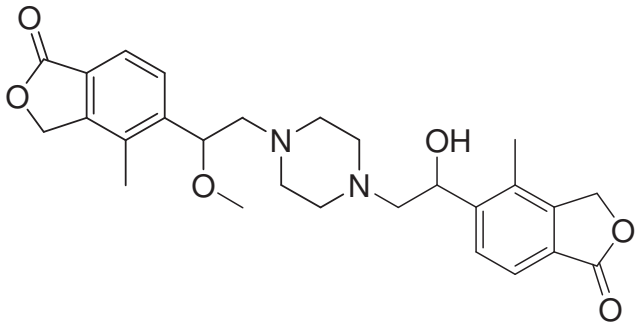
5-(2-{4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (58 mg, 0,31 mmol, 1,2 mmol) y 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,78 (4H, br-s), 7,34 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,40 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,25 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,06 (2H, m), 3,4-2,3 (m), 2,30 (3H, s), 2,26 (3H, s);

LC-MS (IE, *m/z*): 465,40 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 17

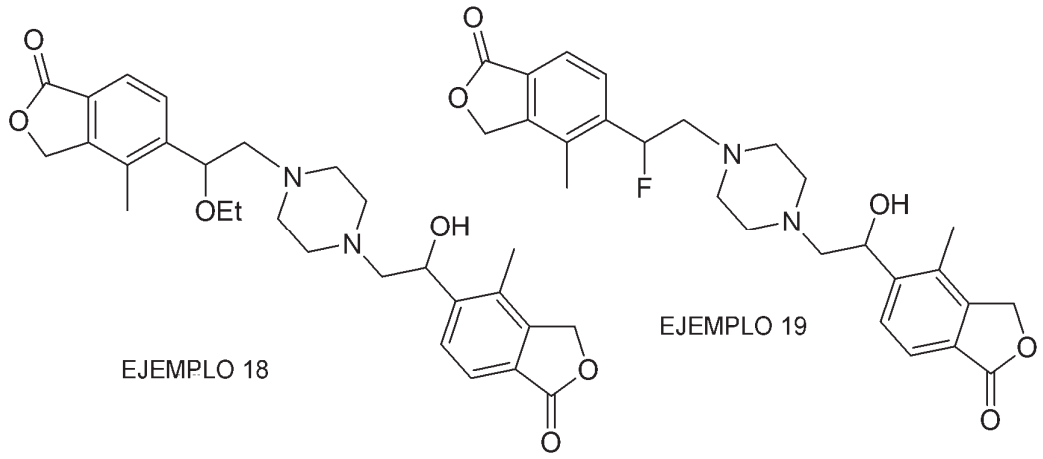


5-[2-{4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-(metiloxi)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadieron clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (40 mg, 0,14 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (79 mg, 0,41 mmol) a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se le añadieron EtOH (2 ml) y THF (0,5 Ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120ºC durante 1 hora; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 Ml), se filtró y después se purificó por HPLC dirigida a masas para dar 5-[2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-(metiloxi)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$.

EJEMPLOS 18 Y 19



EJEMPLO 18: 5-(1-(Etiloxi)-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

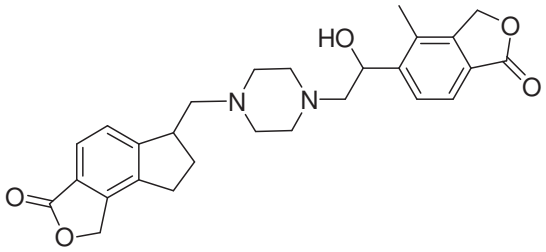
EJEMPLO 19: 5-(1-Fluoro-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se suspendieron 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (75 mg, 0,394 mmol, 1,2 mmol) y 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (90 mg, 0,323 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (30 ml). La mezcla se calentó a 150ºC durante 30 min por irradiación de microondas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH al 0-10%/DCM) para producir el producto esperado 5-(1-fluoro-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona así como el subproducto 5-(1-(etiloxi)-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

EJEMPLO 19: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,81 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,79 (2H, br-s), 7,63 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,96 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 48,3 Hz), 5,27 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5,09 (1H, m), 3,00-2,36 (m), 2,31 (3H, s), 2,28 (3H, s);
LC-MS (IE, *m/z*): 469,1 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 18: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,76 (2H, d, *J* = 5,5 Hz), 7,75 (4H, m), 7,61 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 5,24 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,06 (1H, m), 4,83 (1H, m), 3,35 (2H, m), 2,8-2,2 (18H, m), 1,19 (3H, m).
LC-MS (IE, *m/z*): 495,1 $[M + 1]^+$.

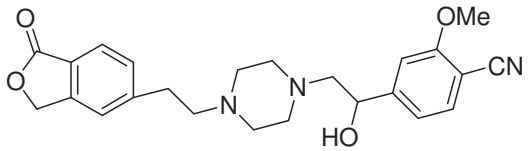
EJEMPLO 20



6-({4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona

Se añadieron 6-(piperazin-1-ilmetil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona (40 mg, 0,15 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (55 mg, 0,29 mmol) a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se añadió EtOH (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, se puso en un reactor de microondas y se calentó a 150ºC durante 30 min; el análisis por LC indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se sometió a purificación por HPLC dirigida a masas para dar 6-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-1,6,7,8-tetrahidro-3*H*-indeno[4,5-*c*]furan-3-ona.
LC-MS (IE, *m/z*): 463 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 21

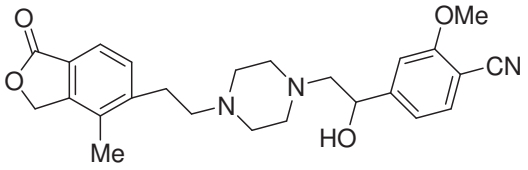


4-(1-Hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,6 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,4 (s, 2H), 5,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H); LC/MS $(M+1)^+$ = 422,33.

EJEMPLO 22



4-(1-Hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

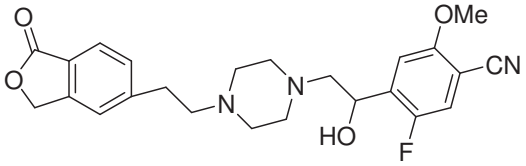
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85-3,43 (m, 8H), 3,38-3,22 (m, 6H), 2,33 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 436,40.

Los 2 isómeros individuales de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo se obtuvieron por cromatografía SFC quiral (Información del Método: 4,6 x 150 mm ChiralCel OJ-H, 2,5 ml/min, 100 bar, MeOH al 30% + IBA/CO_2 a 35ºC). A continuación se muestra la caracterización para el Isómero 1 (el más rápido que eluyó de la HPLC quiral) y el Isómero 2 (el más lento que eluyó de la HPLC quiral).

Isómero 1: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 2,40-2,38 (m, 12H), 2,25 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 436,53.

Isómero 2: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 2,55-2,38 (m, 12H), 2,25 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 436,50.

EJEMPLO 23

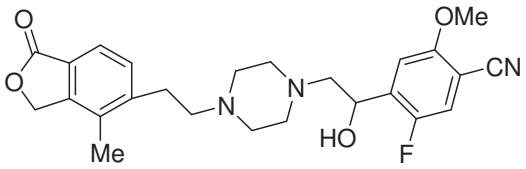


5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

LC/MS $(M+1)^+$ = 440,54.

EJEMPLO 24

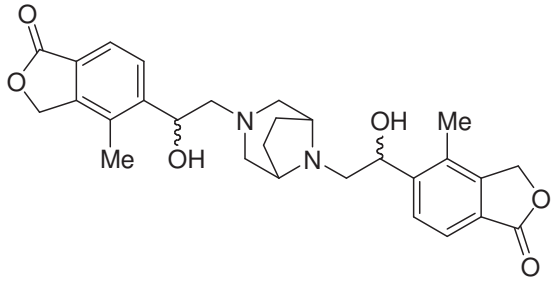


5-Fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis del EJEMPLO 12 partiendo de 4-metil-5-(1-metil-2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

LC/MS $(M+1)^+$ = 454,55.

EJEMPLO 25 (los cuatro isómeros separados)



5,5'-[3,8-Diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Una mezcla del isómero (37A) de 5-[2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (53 mg, 0,175 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (57 mg, 0,210 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLC(MeOH/DCM = 1:15) y después se separaron por cromatografía SFC quiral para obtener dos isómeros separados A y B de 5,5'-[3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

Isómero A ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,05~5,10 (m, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,26 (s a, 1H), 3,00~3,05 (m ,1H), 2,55~2,85 (m, 5H), 2,30~2,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,85~2,01 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

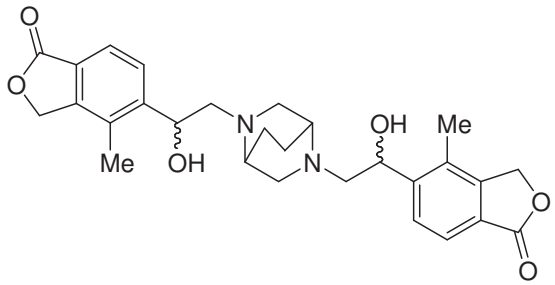
Isómero B ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,95~5,06 (m, 2H), 3,42 (s a, 1H), 3,20 (s a, 1H), 2,96~3,00 (m, 1H), 2,64~2,72 (m, 3H), 2,48~2,58 (m, 2H), 2,26~2,38 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,90~2,00 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Una mezcla del isómero (37B) de 5-[2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (45 mg, 0,149 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (57 mg, 0,210 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLC(MeOH/DCM = 1:15) y después se separó por cromatografía SFC quiral obtener dos isómeros separados C y D de 5,5'-[3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona).

Isómero C ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 4H), 5,24 (s, 4H), 5,05~5,10 (m, 2H), 3,52 (s a, 1H), 3,00~3,04 (m, 1H), 2,62~2,74 (m ,4H), 2,34~2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14~2,26 (m, 2H), 1,96~2,04 (m, 4H).
MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero D ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (s, 4H), 5,22 (s, 4H), 5,06~5,12 (m, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,00~3,05 (m, 1H), 2,58~2,88 (m, 5H), 2,32~2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90~2,02 (m, 4H).
MS m/z 493 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 26 (los 8 isómeros separados)



5,5'-[2,5-Diazabiciclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona)

En cuatro reacciones separadas, se calentaron los isómeros A-D de 5-[2-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (aproximadamente 100 mg, 0,33 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (95 mg, 0,50 mmol) en 2 ml de DMSO en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., las mezclas se diluyeron con agua (20 ml) y se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. Los residuos se purificaron por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5,5'-[2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) en forma de 4 mezclas de dos isómeros, que se separaron por cromatografía SFC quiral para obtener dos isómeros individuales para cada uno (ocho en total).

Isómero A ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 5,09~5,13 (m, 2H), 3,60~3,66 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,86~2,90 (m, 2H), 2,75~2,77 (m, 2H), 2,47~2,61 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,93~2,03 (m, 2H), 1,66~1,73 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero B ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,95~5,01 (m, 2H), 3,38~3,44 (m, 1H), 3,07~3,18 (m, 2H), 2,76~2,91 (m, 4H), 2,67~2,69 (m, 1H), 2,41~2,52 (m, 2H), 2,24 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,94~2,07 (m, 4H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero C ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,90~4,93 (m, 2H), 3,04~3,07 (m, 2H), 2,92~2,95 (m, 4H), 2,81~2,85 (m, 2H), 2,40~2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,97~2,06 (m, 2H), 1,69~1,75 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero D ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,86~4,93 (m, 2H), 3,28~3,31 (m, 1H), 3,13~3,15 (m, 1H), 2,97~2,99 (m, 1H), 2,80~2,87 (m, 2H), 2,63~2,71 (m, 3H), 2,32~2,44 (m, 2H), 2,23 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,87~2,00 (m, 2H), 1,61~1,73 (m, 2H).

MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero E ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,88~4,93 (m, 2H), 3,04~3,07 (m, 2H), 2,80~2,95 (m, 4H), 2,66~2,72 (m, 2H), 2,40~2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,97~2,06 (m, 2H), 1,66~1,77 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

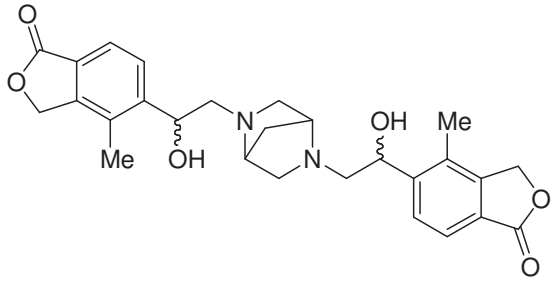
Isómero F ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 5,00~5,07 (m, 2H), 3,48~3,51 (m, 1H), 3,11~3,33 (m, 3H), 2,83~2,99 (m, 4H), 2,48~2,57 (m, 2H), 2,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,89~2,00 (m, 2H), 1,64~1,79 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero G ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,93~4,96 (m, 2H), 3,38~3,41 (m, 2H), 2,84~2,88 (m, 2H), 2,71~2,73 (m, 2H), 2,37~2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,90~2,00 (m, 2H), 1,60~1,66 (m, 2H). MS m/z 493 $(M+1)^+$.

Isómero H ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,15 (s, 4H), 4,91~4,98 (m, 2H), 3,35~3,38 (m, 1H), 3,14~3,17 (m, 2H), 2,81~2,90 (m, 2H), 2,74~2,77 (m, 2H), 2,66~2,68 (m, 1H), 2,37~2,49 (m, 2H), 2,23 (d, J = 10,1 Hz, 6H), 1,90~2,60 (m, 2H), 1,61~1,73 (m, 2H).

MS m/z 493 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 27



5,5'-[2,5-Diazabiciclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

En recipientes separados se calentaron los Isómeros A y B de 5,5'-[2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (80 mg~250 mg, 0,33 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (1,5 equiv.) en 2 ml de DMSO en condiciones de microondas (150ºC) durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó por TLC (MeOH/DCM = 1:15) para obtener 5,5'-[2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) en forma de mezclas de isómeros, que se separaron por cromatografía SFC quiral para producir tres isómeros individuales cada uno.

Isómero A: MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isómero B: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,74 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 4,02~5,18 (m, 2H), 3,60~3,66 (m, 2H), 2,90~3,28 (m, 6H), 2,50~2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,52~1,60 (m, 2H).

MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isómero C: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,18~5,20 (m, 4H), 5,04~5,12 (m, 2H), 2,500~3,70 (m, 10H), 2,24~2,28 (m, 6H), 1,50~1,65 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

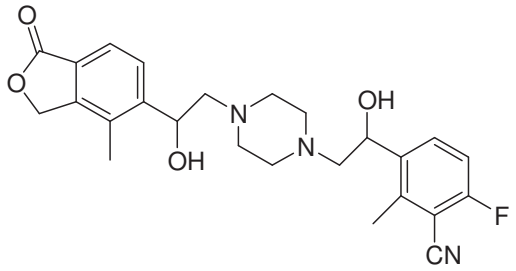
Isómero D: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68~7,72 (m, 4H), 5,14~5,20 (s, 4H), 4,78~4,82 (m, 1H), 3,96~4,00 (m, 1H), 3,68~3,82 (m, 2H), 3,14~3,30 (m, 2H), 2,35~3,00 (m, 6H), 2,18 (s,s, 6H), 1,54~1,74 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isómero E: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72~7,80 (m, 4H), 5,22 (s, 4H), 4,90~5,00 (m, 2H), 3,40~3,50 (m, 2H), 3,00~3,10 (m, 2H), 2,64~2,78 (m, 6H), 2,26 (s, 6H), 1,74~1,78 (m, 2H).

MS m/z 479 $(M+1)^+$.

Isómero F: ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,68~7,74 (m, 4H), 5,18 (s, 4H), 5,00~5,12 (m, 2H), 3,62~3,74 (m, 2H), 3,14~3,40 (m, 2H), 2,50~2,86 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82~1,96 (m, 2H). MS m/z 479 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 28



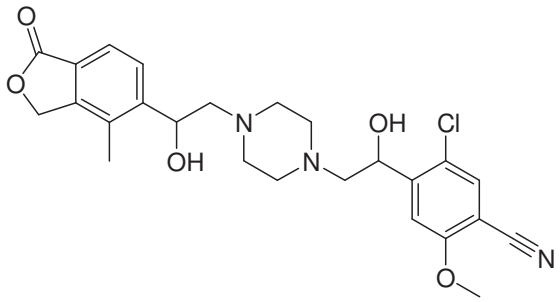
6-Fluoro-3-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-metilbenzonitrilo

Se disolvieron 6-fluoro-2-metil-3-oxiran-2-ilbenzonitrilo (69,2 mg, 0,391 mmol) y 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (54,0 mg, 0,195 mmol) en EtOH (5 ml) y después se sometieron a microondas a 150ºC durante 1 h. El etanol se retiró por evaporación y el residuo se purificó por HPLC dirigida a masas para producir 6-fluoro-3-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-metilbenzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, $DMSO_4$): δ ppm 7,83 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,38 (t, d= 8,5 Hz, 1 H), 5,35-5,43 (c, 2 H), 5,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,16-3,41 (a, 7H), 3,06-3,07 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

LC-MS**:** M+1= 454.

EJEMPLO 29



5-Cloro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Una solución de óxido de (2-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)etileno (45,50 mg, 0,22 mmol) y 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,50 mg, 0,18 mmol) en DMSO (2,00 ml) se agitó a 150ºC por microondas durante 1 hora. Se añadieron salmuera y EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar el producto puro en forma de una mezcla de isómeros que se separaron por prep-HPLCquiral para producir los 4 isómeros resueltos de 5-cloro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo.

Isómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08~5,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,81~2,89 (m, 6H), 2,53~2,58 (m, 6H), 2,28 (s, 3H);

MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,09~5,11 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,82~2,89 (m, 6H), 2,55~2,61 (m, 6H), 2,29 (s, 3H);

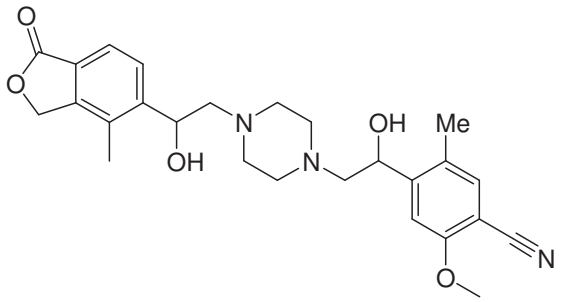
MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isómero 3: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,12 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,95~2,32 (m, 12H), 2,29 (s, 3H); MS m/e 486 $(M+1)^+$.

Isómero 4: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,09~5,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,82~2,89 (m, 6H), 2,55~2,61 (m, 6H), 2,28 (s, 3H);

MS m/e 486 $(M+1)^+$.

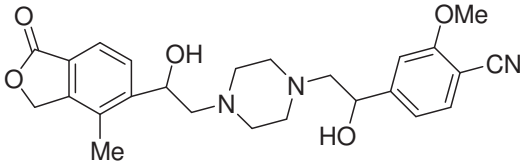
EJEMPLO 30



4-(1-Hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. LC/MS (M+1)+ = 466,02.

EJEMPLO 31



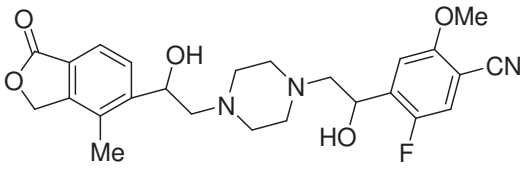
4-(1-Hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,77 (s a, 1H), 7,74 (s a, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,42 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 5,26 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,76 (m, 5H), 3,75-3,42 (m, 4H), 3,40-3,21 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 452,35.

Los 4 isómeros individuales de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo se obtuvieron por cromatografía SFC quiral (4,6 x 250 mm ChiralCel OJ-H, 2,4 ml/min, 100 bar, MeOH al 4-40%:MeCN/CO_2 a 35ºC); isómero 1: t_R = 7,049 min, isómero 2: t_R = 7,308 min, isómero 3: t_R = 7,740 min, isómero 4: t_R = 7,869 min.

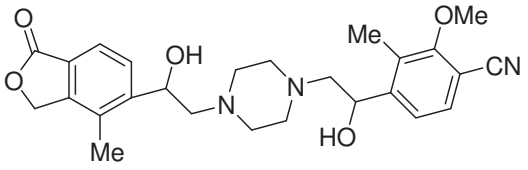
EJEMPLO 32



5-Fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 5-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.
LC/MS $(M+1)^+$ = 470,56.

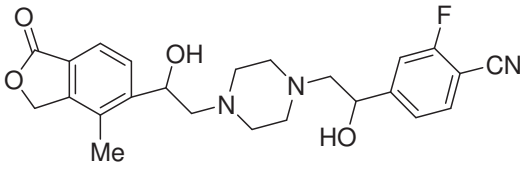
EJEMPLO 33



4-(1-Hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-3-metil-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 3-metil-2-(metiloxi)-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo.
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,42 (dd, J = 8,9 Hz, 2H), 4,12-3,73 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,42-3,22 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 466,02.

EJEMPLO 34

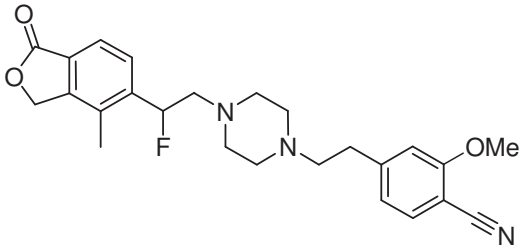


2-Fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)benzonitrilo

Se preparó 2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-

2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-fluoro-4-oxiran-2-ilbenzonitrilo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,98 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 3,95-3,42 (m, 6H), 3,40-3,18 (m, 6H), 2,36 (s, 3H); LC/MS $(M+1)^+$ = 440,02.

EJEMPLO 35

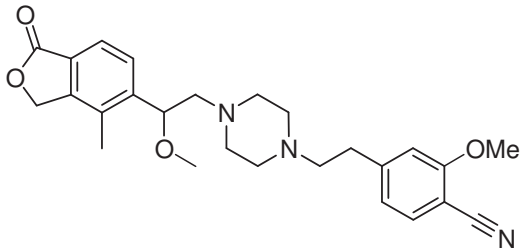


4-(2-{4-[2-Fluoro-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de 5-(1-fluoro-2-piperazin-1-iletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (30 mg, 0,11 mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (37 mg, 0,22 mmol) y cianoborohidruro sódico (67 mg, 1,078 mmol) a un matraz de 25 ml que contenía una barra de agitación; al matraz se le añadieron MeOH (3 ml) y unas pocas gotas de AcOH. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 12 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en EtOAc (15 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. NaCl ac. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Después, se disolvió de nuevo en MeOH (3,5 ml), se filtró y se sometió a HPLC dirigida a masas para la separación para dar el producto deseado.

LC-MS (IE, *m/z*): 450 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 36



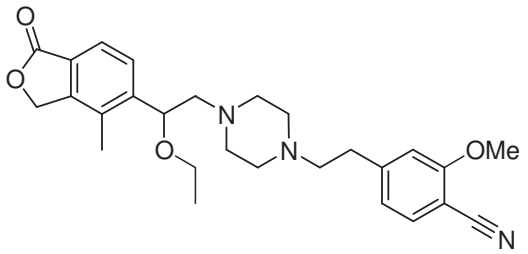
4-(2-{4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de 4-metil-5-[1-(metiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (50 mg, 0,17 mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (60 mg, 0,34 mmol), cianoborohidruro sódico (108 mg, 1,72 mmol) y una barra de agitación a un matraz de 25 ml y unas pocas gotas de AcOH. Después, la mezcla resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se

agitó durante 12 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. y NaCl ac. Después, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad; después el residuo resultante se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y se sometió a HPLC dirigida a masas para la separación para dar el producto deseado.

LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$

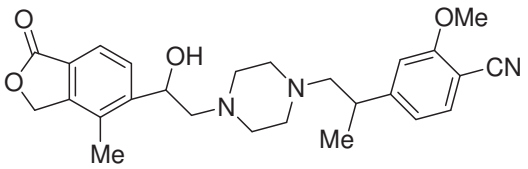
EJEMPLO 37



4-(2-{4-[2-(Etiloxi)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de 5-[1-(etiloxi)-2-piperazin-1-iletil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (50 mg, 0,16 mmol), 2-(metiloxi)-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (40 mg, 0,23 mmol), cianoborohidruro sódico (14 mg, 1,7 mmol) y una barra de agitación a un matraz de 25 ml y unas pocas gotas de AcOH. Después, la mezcla resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se agitó durante 12 h; el análisis por LC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. y NaCl ac. Después, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad; después residuo resultante se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y se sometió a HPLC dirigida a masas para la separación para dar el producto deseado. LC-MS (IE, *m/z*): 464 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 38

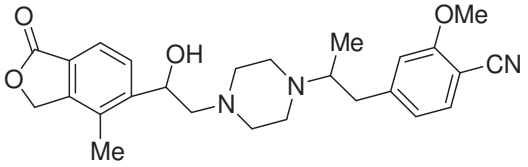


4-(2-{4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

A 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)benzonitrilo (0,020 g, 0,106 mmol) se le añadieron diclorometano (15 ml) y clorhidrato de 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona [(0,037 g, 0,116 mmol), en diclorometano (2 ml) y trietilamina (0,029 ml, 0,211 mmol)] y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,112 g, 0,529 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La filtración seguido de la concentración produjo un residuo oleoso, que se purificó por HPLC dirigida a masas de fase inversa seguido por la evaporación y el secado de la fracción pura obtenida que después se convirtió en la sal HCl por trituración en HCl 1 M en éter dietílico (0,50 ml, 2 h). La evaporación y el secado al vacío proporcionaron 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo.
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,75 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,95-2,65 (m, 9H), 3,55-3,25 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (s a, 3H);
LC/MS $(M+1)^+$ = 450,53.

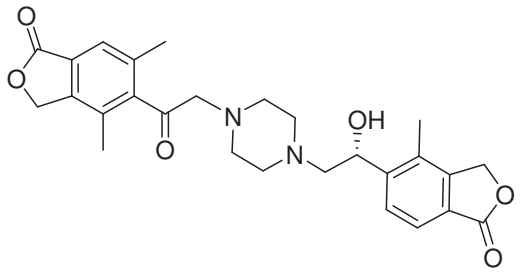
EJEMPLO 39



4-(2-{4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}propil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}propil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la preparación del EJEMPLO 38 partiendo de clorhidrato de 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 2-metoxi-4-(2-oxopropil)benzonitrilo.
LC/MS $(M+1)^+$ = 450,57.

EJEMPLO 40



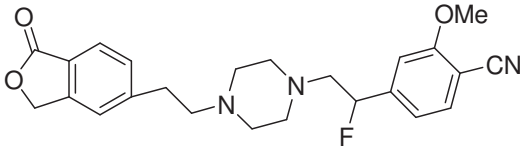
5-({4-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A un tubo para microondas de 5 ml se le añadieron 5-(bromoacetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (0,220 g, 0,777 mmol), cloruro de 1-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-io (0,215 g, 0,777 mmol) y una barra de agitación; la

mezcla se disolvió en THF (2 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, el tubo se puso en un baño de aceite y se calentó a 50ºC durante 12 h; el análisis por LC indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,6 ml), se filtró y después se sometió a purificación por HPLC dirigida a masas para dar 5-({4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4,6-dimetil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LC-MS (IE, *m/z*): 479 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 41

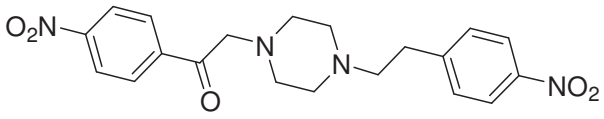


4-(1-Fluoro-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó de una forma similar a como se ha descrito en el EJEMPLO 11 partiendo de 4-(1-hidroxi-2-{4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-2-(metiloxi)benzonitrilo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 7,80 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,94 (s a, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (s a, 8H); LC/MS $(M+1)^+$ = 424,31.

EJEMPLO 42



1-(4-Nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona

Etapa A: Clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina

Se añadió trietilamina (22,6 ml, 161 mmol) a una solución en agitación de BOC-piperazina (10,0 g, 53,7 mmol) y bromuro de 4-nitrofenetilo (12,4 g, 53,7 mmol) en 100 ml de DMF y después la mezcla se calentó a 50ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, tres veces con 0,1 N HCl, de nuevo con agua y después finalmente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, la mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y se añadió hexano. El precipitado resultante se filtró y se lavó con hexano para producir el INTERMEDIO Boc-protegido. El análisis por LC-MS mostró M+H 336 y M-55 280 para el pico principal a 2,4 min. El intermedio se trató con HCl 4 N en dioxano (Aldrich) para producir clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina.

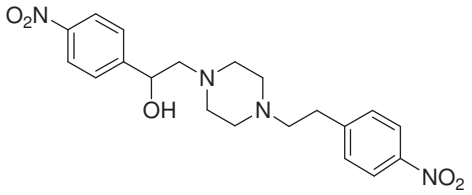
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO): δ ppm 9,80 (a, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,2-3,8 (m, 12 H);
LC-MS: M+1 = 236.

Etapa B: 1-(4-Nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona

Se añadió 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (269 mg, 1,10 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina (200 mg, 0,736 mmol) seguido de base de Hünig y después se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH_4Cl saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa usando el sistema de disolvente de MeOH al 5%/DCM para producir 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,31 (s, 4 H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (a, 4 H);
LC-MS : M+1= 399,4.

EJEMPLO 43

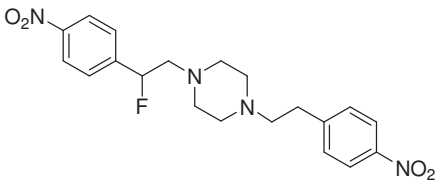


1-(4-Nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol

Se añadió borohidruro sódico (8,0 mg, 0,21 mmol) a 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanona (20 mg, 0,050 mmol) en etanol (1 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc, dos veces con salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por TLC preparativa usando un sistema de disolvente al 5% (NH_4OH al 10% en MeOH):DCM al 95% para producir 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol.

LC-MS**:** M+1= 401.

EJEMPLO 44

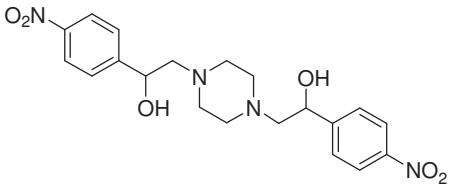


1-[2-Fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]-4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina

Se añadió DAST (6,6 µl, 0,050 mmol) a 1-(4-nitrofenil)-2-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazin-1-il}etanol (10 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 72 h. Después, se añadió NaOH 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para producir 1-[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]-4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperazina.

LC-MS: M+1= 403.

EJEMPLO 45



2,2'-Piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol]

Etapa A: 2,2'-Piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanona]

Se añadió 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (3,117 g, 12,77 mmol) a una solución de piperazina (0,500 g, 5,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,06 ml, 23,2 mmol) en THF (25 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante ½ h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, después se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por MPLC usando una columna Redi-sep de 120 g y eluyendo con el sistema de disolvente de MeOH al 0%-5%/DCM para producir 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanona] (1,9 g, al 79%).

LC-MS: M+1= 413.

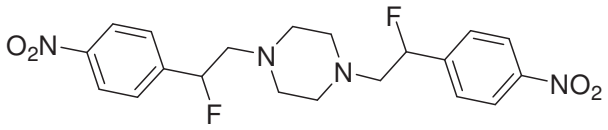
Etapa B: 2,2'-Piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol]

Se añadió $NaBH_4$ (308 mg, 8,15 mmol) a una solución de 25 ml de etanol de 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanona] (400 mg, 0,970 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa usando metanol al 5% en DCM para producir 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol].

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO): δ ppm 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 5,19 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,77(s, 2H), 3,56-3,59 (a, 6H), 3,37 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 13 Hz, 2H).

LC-MS**:** M+1= 417.

EJEMPLO 46



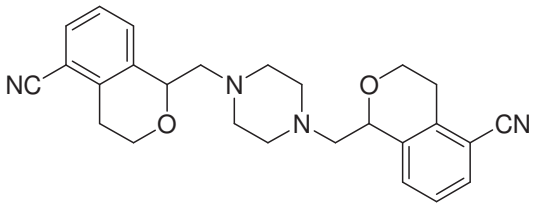
1,4-Bis[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]piperazina

Se añadió DAST (464 mg, 2,88 mmol) a 2,2'-piperazina-1,4-diilbis[1-(4-nitrofenil)etanol] (del EJEMPLO 44, 300 mg, 0,720 mmol) en DCM (10 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por TLC preparativa usando un sistema de disolvente al 5% (NH_4OH al 10% en MeOH):DCM al 95% para producir 1,4-bis[2-fluoro-2-(4-nitrofenil)etil]piperazina.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO): δ ppm 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 6,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (d, J = 14,5 Hz, 2 H), 3,03-3,20 (m, 8H).

LC-MS**:** M+1= 421.

EJEMPLO 47



1,1'-(Piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis(3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo)

Etapa A: 1-[(5-Bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina

A una solución de 4-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (480 mg, 1,2 mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron 10 ml de HCl 4 N/dioxano y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 1-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23~4,29 (m, 1H), 3,92~3,95 (m, 1H), 3,85~3,90 (m, 1H), 3,84 (s a, 4H), 3,64~3,71 (m, 6H), 3,58~3,61 (m, 1H).

Etapa B: 1,4-Bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina

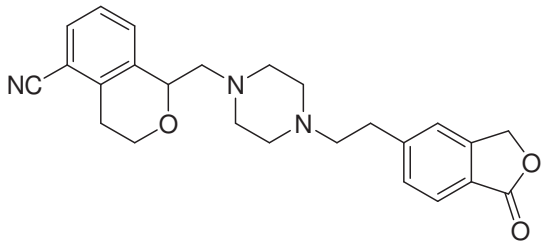
A una solución de 1-[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina (160 mg, 0,52 mmol) en DCM/MeOH (1:1, 5 ml) se le añadió DIEA (134 mg, 1,03 mmol) y después una mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Después, a la mezcla se le añadieron AcOH (62 mg, 1,03 mmol), $NaCNBH_3$ (65 mg, 1,03 mmol) y 5-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carbaldehído (125 mg, 0,516 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara dar el producto 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina**.**

Etapa C: 1,1'-(Piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis(3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo)

Una solución de 1,4-bis[(5-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il)metil]piperazina (130 mg, 0,24 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (56 mg, 0,050 mmol) y $Zn(CN)_2$ (85 mg, 0,73 mmol) en 5 ml de DMF anhidra estuvo a 120ºC en una atmósfera de N_2 durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara producir 1,1'-(piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis(3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,22~4,27 (m, 2H), 3,83~3,89 (m, 2H), 3,37~3,41 (m, 2H), 3,20~3,25 (m, 10H), 3,10~3,12 (m, 2H), 2,92~3,08 (m, 2H).

EJEMPLO 48



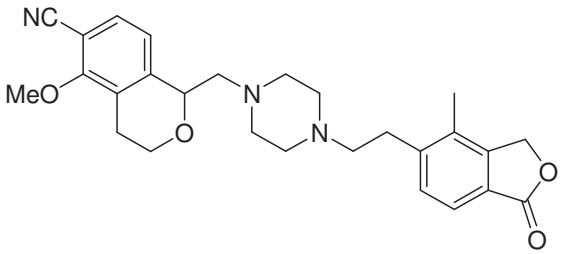
1-({4-[2-(1-Oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo

Una mezcla de 1-formil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo (65 mg, 0,35 mmol), clorhidrato de 5-(2-piperazin-1-iletil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (100 mg, 0,35 mmol), DIEA (45 mg, 0,35 mmol) y AcOH (21 mg, 0,35 mmol) en 3 ml de DCM se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (440 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y el residuo se purificó por prep-HPLCpara dar 1-({4-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-5-carbonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,68~7,69 (m, 1H), 7,60~7,61 (m, 1H), 7,48~7,50 (m, 3H), 7,47~7,49 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,18~5,19 (m, 1H), 4,20~4,22 (m, 1H), 3,79~4,02 (m, 1H), 3,30~3,55 (m, 12H), 2,80~3,21 (m, 4H).

MS: m/z 418 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 49



1-({4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

Etapa A: (2-Hidroxifenil)acetato de metilo

A una solución de ácido (2-hidroxifenil)acético (11 g, 72,3 mmol) en 100 ml de MeOH se le añadió $SOCl_2$ (17,2 g, 144,7 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 50ºC durante una noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (2-hidroxifenil)acetato de metilo.

Etapa B: (3-Bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo

A una solución de (2-hidroxifenil)acetato de metilo (14,0 g, 84,3 mmol) en 100 ml de DCM se le añadieron diisopropil-amina (1,70 g, 16,8 mmol) y NBS (15 g, 84,2 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 h. La reacción se vertió en HCl 1 N, se extrajo con DCM y se concentró para dar (3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo en bruto.

Etapa C: [3-Bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo

A una solución de (3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo (18,7 g, 76,3 mmol) en 200 ml de DMF se le añadieron K_2CO_3 (52,7 g, 382 mmol) y MeI (14,0 ml, 229 mmol). La mezcla se agitó a 50ºC durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar [3-bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo.

Etapa D: 2-[3-Bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol

A una solución de [3-bromo-2-(metiloxi)fenil]acetato de metilo (8,20 g, 31,7 mmol) en 200 ml de THF seco en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente se le añadió $LiBH_4$ (32 ml, 63,32 mmol, THF 2 M). Después de 1,5 horas, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en una solución de EtOAc/HCl 1 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 2-[3-bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol.

Etapa E: 6-Bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo

bromo-2-(metiloxi)fenil]etanol (6 g, 26,0 mmol) y etil bis(etiloxi)acetato (5,50 g, 31,1 mmol) en 60 ml de CH_3NO_2. Después de agitar durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en hielo/HCl 1 N acuoso. Se extrajo por DCM, se lavó de nuevo con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxilato de metilo.

Etapa F: Ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico

A una solución de 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxilato de metilo (650 mg, 2,06 mmol) en 20 ml de MeOH/THF/H_2O (2/2/1) se le añadió $LiOH.H_2O$ (347 mg, 8,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío, al residuo se le añadieron 50 ml de agua y se extrajo con éter. Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH = 3 en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxílico.

Etapa G: 6-Bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-carboxílico (600 mg, 2,08 mmol) y CDI (475 mg, 2,93 mmol) en 20 ml de DCM seco se agitó a t.a. durante 0,5

horas y después se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (285 mg, 2,93 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 6-bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida.

Etapa H: 6-Bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído

Una solución de 6-bromo-N-metil-N,5-bis(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carboxamida (300 mg, 0,9 mmol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió a -30ºC y después se añadió DIBAL-H (1,3 ml, 1,3 mmol, 1 M). La mezcla se agitó a -30ºC durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa I: 4-{[6-Bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (230 mg, 0,85 mmol) en 10 ml de DCM se le añadieron piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (189 mg, 1,02 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (720 mg, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar 4-{[6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa J: 4-{[6-Ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 4-{[6-bromo-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 0,11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg) y $Zn(CN)_2$ (26 mg, 0,23 mmol) en 5 ml de DMF anhidra estuvo a 110ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo por EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara producir 4-{[6-ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Etapa K: 5-(Metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

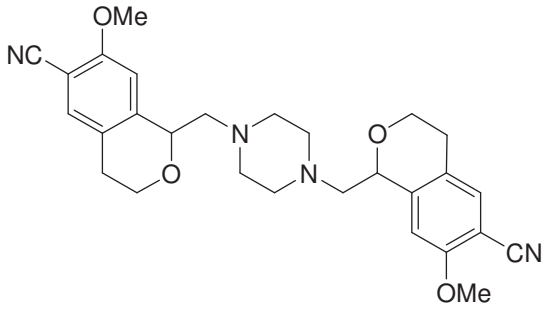
A una solución de 4-{[6-ciano-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (30 mg, 0,08 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se concentró. El 5-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa L: 1-({4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

A una solución de 5-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo (0,04 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (de la Etapa B, Intermedio 17, 11 mg, 0,06 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar 1-({4-[2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-5-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,80~4,90 (m, 1H), 4,08~4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,60~3,67 (m, 1H), 2,49~2,79 (m, 16H), 2,24 (s, 3H).

EJEMPLO 50



1,1'-(Piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis[7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo]

Etapa A: 1,4-Bis{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina

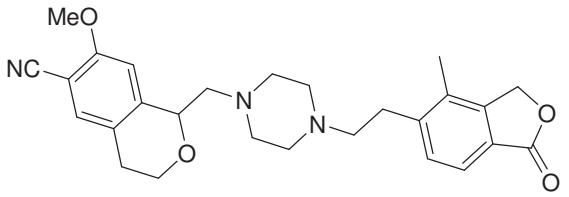
A una solución de 1-{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina (100 mg, 0,3 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-1-carbaldehído (81 mg, 0,30 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (127 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar 1,4-bis{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina.

Etapa B: 1,1'-(Piperazina-1,4-diildimetanodiil)bis[7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo]

Una solución de 1,4-bis{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina (30 mg, 0,05 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) y $Zn(CN)_2$ (58 mg, 0,10 mmol) en 8 ml de DMF anhidra se calentó a 110ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara producir el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,11~4,02 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,59 (s, 4H), 2,51~2,89 (m, 14H).

EJEMPLO 51



1-({4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

Etapa A: 4-{[6-Ciano-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 4-{[6-bromo-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (350 mg, 0,79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (180 mg, 0,15 mmol) y $Zn(CN)_2$ (187 mg, 1,60 mmol) en 10 ml de DMF anhidra se calentó a 110ºC en una atmósfera de N_2 durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó con prep-TLCpara producir 4-{[6-ciano-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

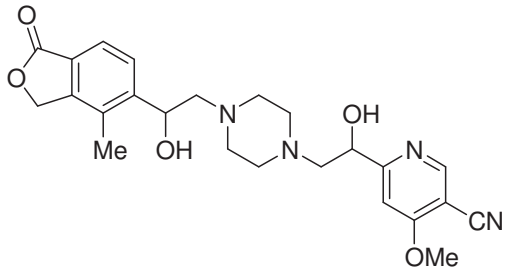
Etapa B: 7-(Metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

A una solución de 4-{[6-ciano-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (270 mg, 0,697 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 7-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: 1-({4-[2-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo

A una solución de 7-(metiloxi)-1-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno-6-carbonitrilo (50 mg, 0,18 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron (4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)acetaldehído (de la Etapa B, Intermedio 17, 33 mg, 0,18 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLCpara dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,14~5,17 (m, 1H), 4,14~4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74~3,80 (m, 1H), 3,46~3,50 (m, 1H), 3,31~3,35 (m, 2H), 3,04~3,27 (m, 10H), 2,86~2,94 (m, 1H), 2,68~2,74 (m, 1H), 2,34 (s, 3H); MS m/e 462 $(M+1)^+$.

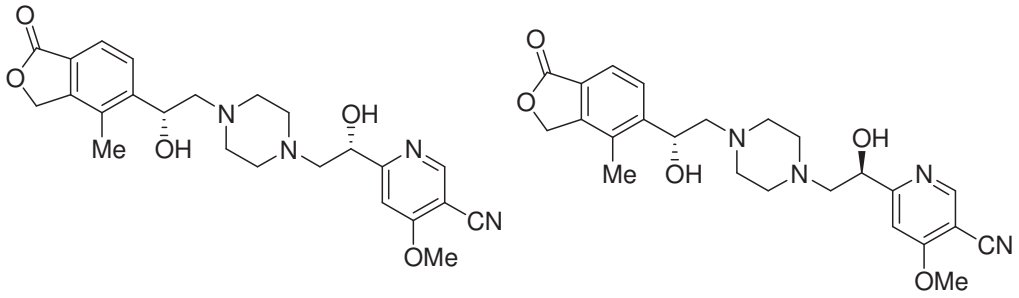
EJEMPLO 52



6-(1-Hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

A un tubo para microondas se le añadieron 4-metoxi-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,114 mmol), 5-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (37,6 mg, 0,136 mmol, en forma de una base libre) y EtOH (3,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 30 min a 150ºC. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía HPLC dirigida a masas de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (sal TFA). Además, el producto se trató con HCl 1 M en éter dietílico (1 ml) para dar el producto final en forma de una sal HCl. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8,79 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,41 (dd, *J* = 5,9 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99-3,42 (m, 8H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 453,11.

EJEMPLOS 52A y 52B



6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo y
6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo

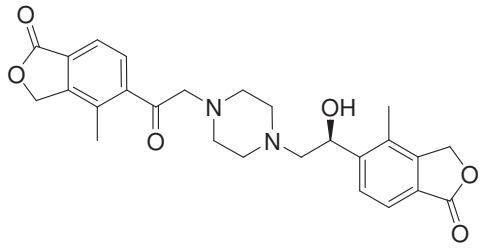
Cada uno de 6-[(1*S*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo y 6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo se preparó individualmente de una manera análoga al

EJEMPLO 2C a partir de 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y el isómero A o B de 6-[1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metoxipiridina-3-carbonitrilo.

52A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 453$

52B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 453$

EJEMPLO 53

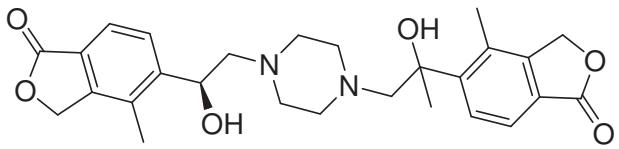


5-({4-[(2*S*)-2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de cloruro de oxalilo (71 µl, 0,82 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota DMSO (120 µl, 1,6 mmol) a -78ºC. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, se añadió una solución en DCM de 5,5'-{piperazina-1,4-diilbis[(1*S*)-1-hidroxietano-2,1-diil]}bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) (380 mg, 0,82 mmol) en la reacción. La reacción se agitó durante 20 minutos más antes de añadir TEA (570 µl, 4,1 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la reacción se dejó alcanzar lentamente la t.a. El análisis por TLC mostró dos nuevas manchas de acuerdo con el anterior MP. El análisis por LC sugirió la formación de la mono-cetona así como la di-cetona. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida. El producto del título se recogió después de la retirada del disolvente.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (dd, J = 11, 2,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,86 (ancho, 2H), 2,70 (ancho, 4H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); LCMS M+1 (calc. 465,19, encontrado 465,35).

EJEMPLO 54



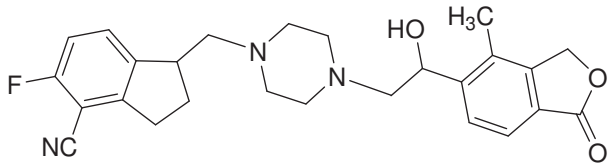
5-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 5-({4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}acetil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (50 mg, 0,108 mmol) en THF

(2 ml) en un matraz de 25 ml se le añadió metil litio (2 mg, 0,1 mmol) a 0ºC . La mezcla de reacción se agitó durante 20 min; el análisis por LC indicó la formación del producto deseado. La solución se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH (3,5 ml), se filtró y después se purificó por HPLC dirigida a masas para dar 5-(1-hidroxi-2-{4-[(2*S*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-metiletil)-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona.

LC-MS (IE, *m/z*): 481 $[M + 1]^+$.

EJEMPLO 55

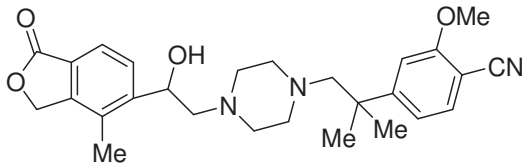


5-Fluoro-1-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo

Se añadieron 5-fluoro-1-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (60 mg, 0,23 mmol) y 4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (88 mg, 0,46 mmol) a un tubo para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación; a la mezcla se le añadió EtOH (2,5 ml). El tubo se tapó, se desgasificó y se purgó con N_2. Después, se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120ºC durante 1 hora; el análisis por LC indicó la formación de un poco del producto deseado. El tubo se puso de nuevo en un reactor de microondas y se calentó de nuevo a 150ºC durante 30 min; el análisis por LC indicó la formación de más producto. La solución se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM (20 ml) y después se absorbió en gel de sílice. Después, se cargó sobre una columna de sílice para la separación con el sistema de disolvente de (MeOH al 10% en DCM)**,** para dar 5-fluoro-1-({4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}metil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo.

LC-MS (IE, *m/z*): 450 $[M + 1]^+$.

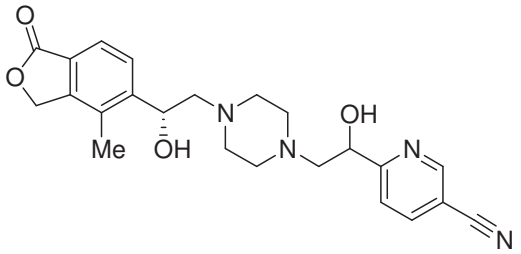
EJEMPLO 56



4-(2-{4-[2-Hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo

Se preparó 4-(2-{4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}-1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)benzonitrilo de una forma similar a la que se ha descrito para la preparación del EJEMPLO 38. LC/MS $(M+1)^+ = 464,56$.

EJEMPLO 57A y 57B



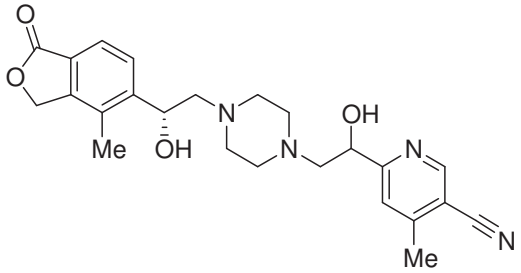
6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil) piridina-3-carbonitrilo

A un tubo para microondas se le añadieron el isómero B de 6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (330 mg, 2,26 mmol), 5-[(1R)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (686 mg, 2,48 mmol, en forma de una base libre) y EtOH (7,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 60 min a 140ºC. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (CH_2CH_2 al 0->10%:MeOH) para proporcionar 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)piridina-3-carbonitrilo en forma de un solo isómero. Además, el producto se trató con HCl 1 M en éter dietílico para dar el producto final en forma de una sal HCl. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6), δ 8,92 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,9 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 5,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 4,1, 1H), 2,55-2,41 (m, 8H), 2,33 (dd, J = 3,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 423,04$ (57A).

El isómero correspondiente a la invención del estereocentro de hidroxilo bencílico también se preparó de una manera similar partiendo con el isómero A de 6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (57B):

LC/MS: $[(M+1)]^+ = 423$.

EJEMPLOS 58A y 58B



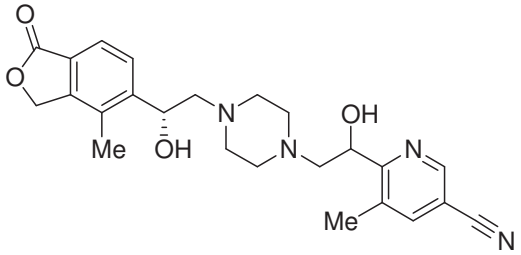
6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metilpiridina-3-carbonitrilo

A un tubo para microondas se le añadieron 4-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo (40 mg, 0,25 mmol), 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona (69 mg, 0,25 mmol, en forma de una base libre) y EtOH (3,0 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 60 min a 140ºC. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por prep-SFCquiral (MeOH al 30% (DEA al 0,1%)/CO2 sobre una columna OJ) para proporcionar 6-(1-hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-4-metilpiridina-3-carbonitrilo en forma de isómeros individuales. Además, los productos se trataron con HCl 1 M en éter dietílico para dar los productos finales en forma de sales HCl.

Isómero A (58A): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,07 (Pico 1 de la HPLC quiral).

Isómero B (58B): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,07 (Pico 2 de la HPLC quiral).

EJEMPLO 59



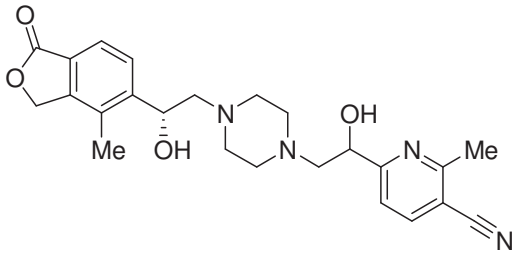
6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metilpiridina-3-carbonitrilo

Se preparó 6-(1-Hidroxi-2-{4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil)-5-metilpiridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 58 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

Isómero A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,06.

Isómero B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,06.

EJEMPLOS 60A y 60B



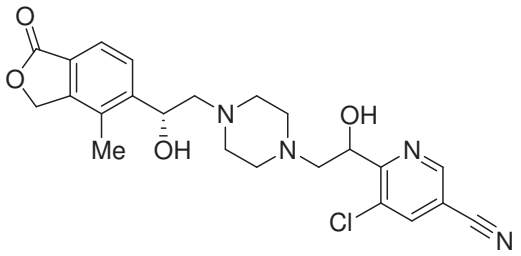
6-[1-Hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]-2-metil-piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 6-[1-Hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]-2-metil-piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 58 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 2-metil-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo.

Isómero A (60A): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,08 (Pico 1 de la HPLC quiral).

Isómero B (60B): LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 437,07 (Pico 2 de la HPLC quiral).

EJEMPLO 61

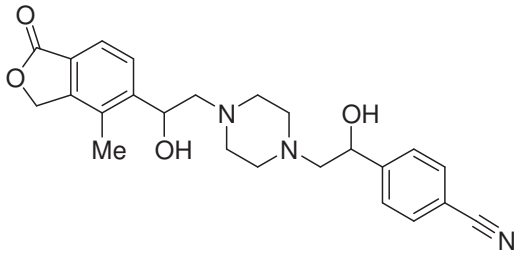


5-Cloro-6-[1-hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]piridina-3-carbonitrilo

Se preparó 5-Cloro-6-[1-hidroxi-2-[4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]piridina-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 58 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 5-cloro-6-(oxiran-2-il)piridina-3-carbonitrilo. Isómero A: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 457,17,

Isómero B: LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+$ = 457,15.

EJEMPLO 62

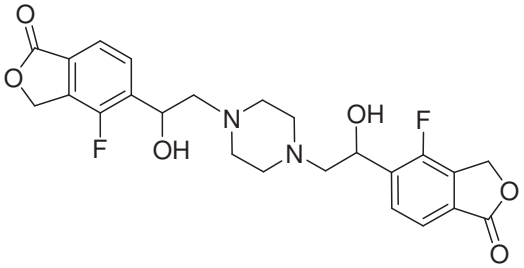


4-[1-Hidroxi-2-[4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]benzonitrilo

Se preparó 4-[1-Hidroxi-2-[4-[2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il]etil]benzonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLOS 2C y 28-29 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y 4-(oxiran-2-il)benzonitrilo.

LC/MS: (IE, *m/z*) $[(M+1)]^+ = 422,07$.

EJEMPLO 63



5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

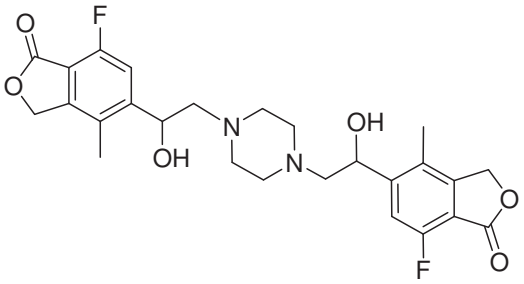
Se preparó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-fluoro-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 2 partiendo de 4-fluoro-5-oxiranil-3H-isobenzofuran-1-ona y piperazina. Los isómeros del producto se obtuvieron mediante resolución por SFC (Columna: Chiralcel OJ-H 100 x 4,6 mm de D.I., 5 µm; Fase móvil: iso-propanol al 40% (DEA al 0,05%) en CO_2; Caudal: 4,5 ml/min; Longitud de onda: 220 nm).

Isómero A: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,42-5,46 (m, 6H), 3,03-3,35 (m, 12H).

Isómero B: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-7,89 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,45-5,48 (m, 6H), 3,13-3,33 (m, 12H).

Isómero C: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-7,89 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,43-5,48 (m, 6H), 3,05-3,26 (m, 12H).

EJEMPLO 64

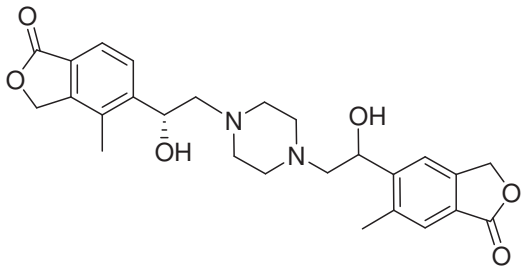


5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(7-fluoro-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona)

Se preparó 5,5'-[piperazina-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(7-fluoro-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona) de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 2 partiendo de 7-Fluoro-4-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3H)-ona y piperazina.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,47 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,34-5,44 (m, 6H), 3,51-3,58 (m, 8H), 3,17-3,19 (m, 4H), 2,31 (s, 6H).

EJEMPLOS 65A y 65B



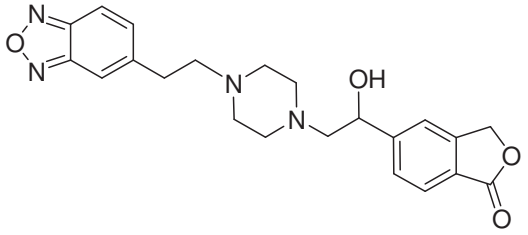
5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-{4-[2-hidroxi-2-(6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etil]piperazin-1-il}etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la descrita para la síntesis de EJEMPLO 58 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3H)-ona y el isómero B de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (65B).

^{1}H RMN 500 MHz, DMSO) δ 7,64-7,76 (m, 4H), 5,36-5,43 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 16H) 10H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$; $t_R = 1,99$ min.

También se preparó el producto obtenido a partir del isómero A de 6-metil-5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (65A): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$.

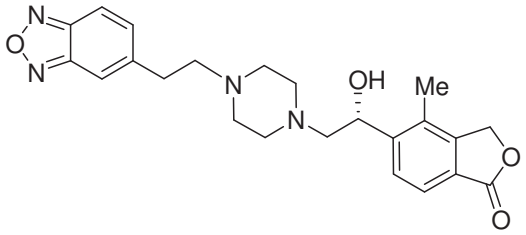
EJEMPLO 66



5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-(2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil)-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la síntesis descrita en el EJEMPLO 12 partiendo de 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol y 5-oxiran-2-il-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 409$.

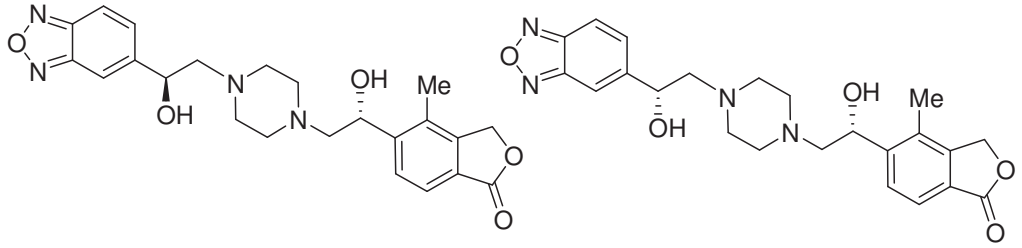
EJEMPLO 67



5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Se preparó 5-[(1*R*)-2-{4-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)etil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona de una manera similar a la síntesis descrita en el EJEMPLO 12 partiendo de 5-[2-(piperazin-1-il)etil]-2,1,3-benzoxadiazol y 4-metil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona. LC/MS: $[(M+1)]^+ = 423$.

EJEMPLO 68A y 68B



5-[(1*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y

5-[(1*R*)-2-{4-[(2*R*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-hidroxietil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona

Los compuestos del título se prepararon como se ha descrito para la síntesis de los EJEMPLOS 57-58 partiendo de 5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(piperazin-1-il)etil]-4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona y 5-(oxiran-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol. Los dos diastereómeros resultantes se resolvieron por prep-SFCsobre una columna Chiralcel OJ de 30 x 200 mm eluyendo con 70 ml/min de metanol al 30% (DEA al 0,2%)/CO_2 a 35ºC con una presión de 100 bar.

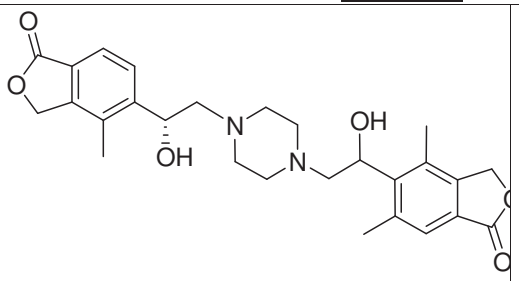
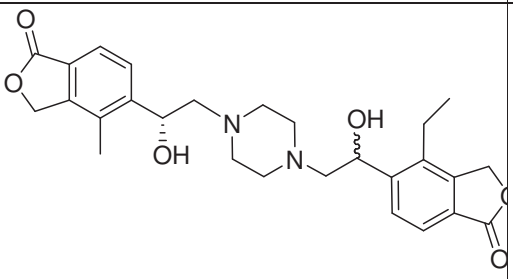
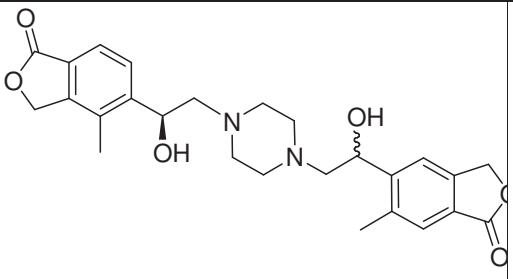
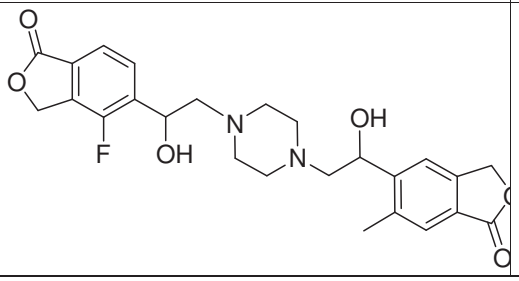
Los isómeros A y B tenían tiempos de retención de 7,07 y 8,24 respectivamente.

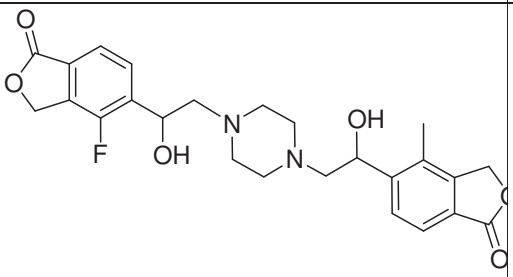
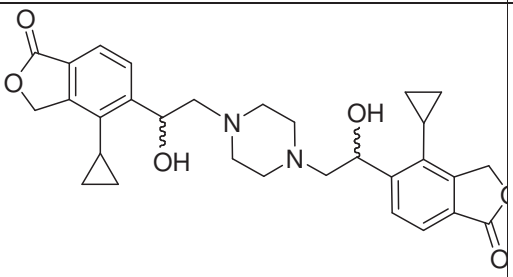
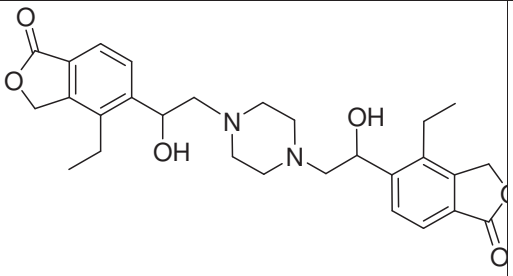
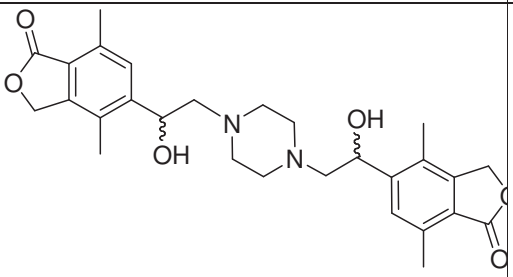
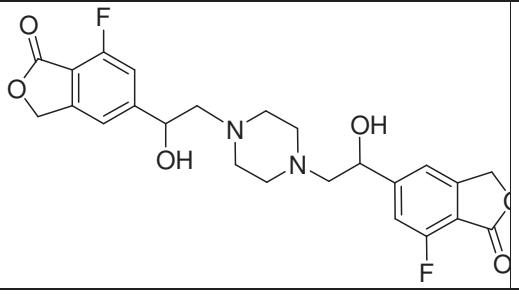
Isómero A-sal TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDOD_3$): δ ppm 7,99(s, 1H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5 Hz, 1H), 5,52 (dd. J=9,75 Hz, 3,7 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,24 (dd, J = 9,5 Hz, 3,05 Hz, 1H), 3,68 (a, 4H), 3,63 (a, 4H), 3,27-3,41 (m, 4H), 2,4 (s, 3H). LC-MS**:** M+1**=** 439.

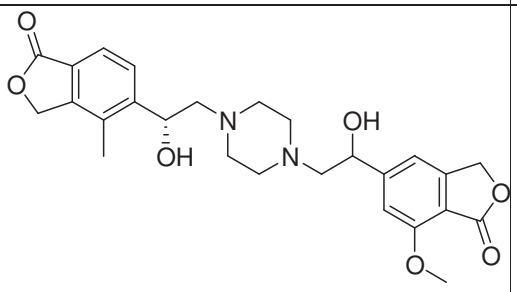
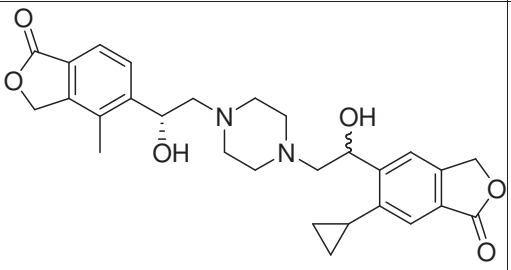
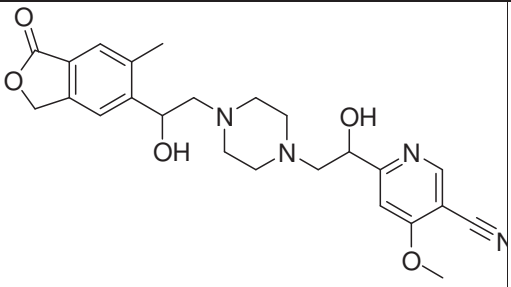
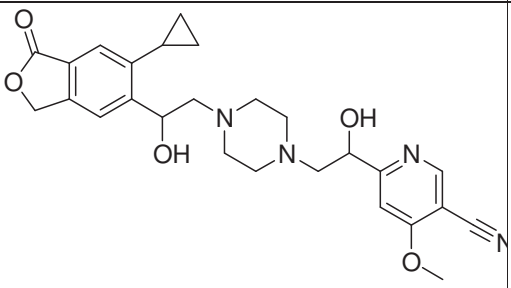
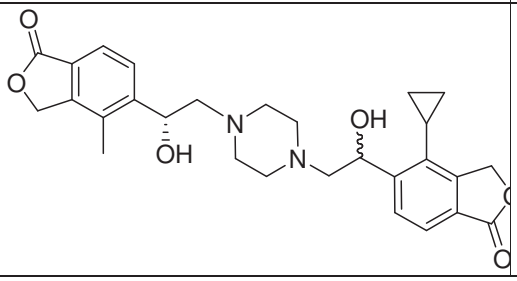
Isómero B: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO): δ ppm 7,96 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (c, 2H), 7,60 (dd, J = 7,75 Hz, 0,75 Hz, 1H), 5,35 (d. J=4 Hz,2H), 5,01-5,03 (m, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 2,31-2,55 (m, 12H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: M+1= 439.

La siguiente tabla contiene ejemplos adicionales que se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en los ejemplos anteriores usando intermedios que son conocidos o para los que la síntesis se ha descrito anteriormente. La estereoquímica es como se muestra donde se indica. En algunos casos, los productos se prepararon en forma de mezclas de isómeros, que en algunos casos se separaron.

TABLA 1

EJEMPLO 69		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 481.
EJEMPLO 70 Isómero A 71 Isómero B		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 481
EJEMPLO 72 Isómero A 73 Isómero B		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 467.
EJEMPLO 74		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 471.

EJEMPLO 75		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 471.
EJEMPLO 76 Isómero A 77 Isómero B		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 519
EJEMPLO 78		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 495
EJEMPLO 79 Isómero A 80 Isómero B		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 495
EJEMPLO 81		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 475

EJEMPLO 82		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 483.
EJEMPLO 83 Isómero A 84 Isómero B		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 493.
EJEMPLO 85		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 453.
EJEMPLO 86		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 479
EJEMPLO 87 Isómero A 88		LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 493.

Isómero B		

Pueden usarse varios ensayos para medir la inhibición funcional del canal ROMK por compuestos de la presente invención. Un ensayo primario que puede usarse es un ensayo funcional de flujo de salida de $^{86}Rb^+$ que mide la capacidad de ROMK para permear $^{86}Rb^+$ en ausencia o presencia de compuesto de ensayo. En condiciones de control, células cargadas con $^{86}Rb^+$ e incubadas en medio sin Rb^+ presentan un flujo de salida del isótopo dependiente del tiempo, cuya velocidad depende del número de canales funcionales. Cuando las células se incuban en presencia de un inhibidor del canal, se impide el flujo de salida de $^{86}Rb^+$ de una forma dependiente de la concentración, y los valores de CI_{50} de la inhibición por compuestos pueden determinarse con precisión. Este ensayo se ha establecido con líneas celulares que expresan canales ROMK humanos, de rata o perro y pueden funcionar en formato de 96 ó 384 pocillos. De forma importante, los ensayos de flujo de salida de $^{86}Rb^+$ en ser humano, rata y perro pueden realizarse en presencia de hasta un 100% de suero permitiendo, por lo tanto, una estimación exacta del efecto de la unión de proteína sobre la actividad inhibidora de compuestos de interés. Otro ensayo funcional de ROMK hace uso de la capacidad del talio para permear a través de canales ROMK abiertos y aumentar la fluorescencia de un colorante previamente cargado en las células. En condiciones de control, las células cargadas con colorante y expuestas a medio que contiene talio presentan un aumento de la fluorescencia dependiente del tiempo, cuya velocidad depende del número de canales funcionales. Cuando las células se incuban en presencia de un inhibidor del canal, el aumento en la fluorescencia se atenúa de una forma dependiente de la concentración y los valores de CI_{50} de la inhibición por compuestos pueden determinarse con exactitud. Este ensayo se ha establecido con líneas celulares que expresan canales ROMK humanos o de rata, y funciona en formato de 384 pocillos. Otro ensayo para la evaluación de los compuestos de la presente invención y para la evaluación del mecanismo de acción de compuestos de Fórmula I depende de la medición de la corriente eléctrica que se genera a medida que el potasio permea a través del canal. Para estos experimentos electrofisiológicos, se usan tres plataformas diferentes, IonWorks, Qpatch o pinzamiento zonal manual dependiendo del protocolo experimental en consideración. IonWorks funciona en un formato de 384 pocillos y permite una determinación exacta de los valores de CI_{50} para inhibidores. Todos los ejemplos de compuestos de la presente invención (enumerados anteriormente) tenían potencias de al menos 1 μM o menos en uno o más de los tres ensayos descritos en este documento.

Ensayo de flujo de Salida de $^{86}Rb^+$

Condiciones de Cultivo Celular- Se cultivan células CHO-DHFR- que expresan de forma estable hROMK1 ($K_{ir}1.1$) a 37ºC en una incubadora humidificada de CO_2 al 10% en Medio de Dulbeco Modificado por Iscove (Gibco 12440) complementado con complemento HT, penicilina/estreptomicina/glutamina, G418 (500 µg/ml) y FBS al 10%. Las células se siembran en Microplacas Opacas Blancas Estériles y de Cultivo de Tejido Tratadas *Packard CulturePlate* a una concentración de 5,0E5-7,0E5 células/ml - Perkim Elmer 6005680 (96 pocillos); Corning 3707 (384 pocillos) en medio completo que contiene Rubidio-86 1,5 µCi/ml. Las células se incuban en una incubadora de CO_2 al 10% a 37°C durante una noche. El día del experimento, el medio se retira y las células se lavan con tampón de ensayo bajo en K. Se inicia el flujo de salida de $^{86}Rb^+$ después de la adición de tampón de ensayo ± compuesto de ensayo, seguida de una incubación de 35 min a temperatura ambiente. Se define el componente del flujo de salida sensible a ROMK en presencia de $BaCl_2$ 10 mM. Se retira el tampón de ensayo y se transfiere a una placa y las células se solubilizan en presencia de SDS. Se determina la radiactividad asociada con la placa de ensayo y de células.

Protocolo por Etapas

1. Retirar el medio celular y lavar las células con tampón de ensayo bajo en K (NaCl 126,9 mM, KCl 4,6 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Hepes/NaOH 10 mM; pH 7,4)
   - 200 µl para una placa de 96 pocillos; 70 µl para una placa de 384 pocillos
2. Añadir tampón de ensayo (NaCl 121,5 mM, KCl 10 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Hepes/NaOH 10 mM; pH 7,4) ± compuesto de ensayo a las células.
   - 100 µl para una placa de 96 pocillos; 50 µl para una placa de 384 pocillos.
3. Incubar a temperatura ambiente (22-24ºC) durante 35 min
4. Retirar el tampón de ensayo y añadirlo a una placa de 96 o 384 pocillos que contiene Microscint-20
   - placa de 96 pocillos: 100 µl de tampón, 170 µl de MicroScint 20 (para TopCount)
   - placa de 384 pocillos: 20 µl de tampón, 50 µl de Optiphiase (para MicroLux)
5. Retirar completamente el tampón de ensayo restante de la placa de células.
6. Solubilizar las células con SDS al 1%; después añadir MicroScint u Optiphase
   - placa de 96 pocillos: 30 µl de SDS, 170 µl de MicroScint 20 (para TopCount)
   - placa de 384 pocillos: 20 µl de SDS, 50 µl de Optiphiase (para MicroLux)
7. Cerrar herméticamente las placas tanto de células como de sobrenadante y contar.

Cálculo de Datos- La radiactividad asociada con la placa de ensayo se normaliza respecto a la radiactividad total (placas de ensayo + células) para proporcionar el % flujo de salida en cada condición. El % de flujo de salida en presencia de $BaCl_2$ 10 mM se resta de cada punto experimental para proporcionar el componente del flujo de salida de $^{86}Rb^+$ sensible a ROMK. En ausencia de compuesto de ensayo, este número se corresponde con el 100% del flujo de salida de control. Los valores de CI_{50} representan la concentración de compuesto que inhibe el

50% del flujo de salida de ROMK. Normalmente, se incluye un compuesto de control para confirmar que el ensayo está proporcionando resultados uniformes en comparación con mediciones previas, aunque el control no es necesario para obtener los resultados para los compuestos de ensayo. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferiblemente con una potencia de CI_{50} inferior a 1 μM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI_{50} en este ensayo inferior a 1 μM. Los ejemplos representativos de datos recogidos para compuestos de la presente invención usando el ensayo de flujo de salida de $^{86}Rb^+$ se muestran en la Tabla 2 a continuación.

TABLA 2

EJEMPLO Nº	CI_{50} de Ensayo de Flujo de Salida de $^{86}Rb^+$ (μM)
2A	0,068
2B	0,171
2C	0,107
5	0,088
12	0,046
20	0,036
22 (isómero 2)	0,042
24	0,130
52	0,370
55	0,047

Ensayo de Flujo de Talio

Condiciones de Cultivo Celular- Se cultivan células HEK293 que expresan de forma estable hROMK ($hK_{ir}1.1$) a 37ºC en una incubadora humidificada de CO_2 al 10% en medio de cultivo completo: Medio de Eagle Modificado por Dulbecco complementado con aminoácidos no esenciales, penicilina/estreptomicina/glutamina, G418 y FBS. A una confluencia >80%, se aspira el medio del matraz y se aclara con 10 ml de PBS sin calcio/magnesio. Se añaden 5 ml de tripsina 1X (preparada en PBS sin Ca/Mg) a un matraz T-225 y se devuelve el matraz a una incubadora de CO_2/37º durante 2-3 minutos. Para desalojar las células, se golpea suavemente el lateral del matraz con la mano. Las células se trituran completamente y después se transfieren las células a 25 ml de medio completo. Se centrifugan a 1.500 rpm durante 6 min seguido de resuspensión en medio de cultivo completo y se determina la concentración celular. Para una resiembra típica, 4E6 células/matraz T-225 alcanzarán una confluencia

>80% en 4 días. En condiciones de cultivo ideales y prácticas de cultivo de tejido apropiadas, esta línea celular es estable durante 40-45 pases.

Componentes del Kit FluxOR (Invitrogen F10017)

- Reactivo FluxOR™ (Componente A)
- Tampón de Ensayo FluxOR™ (Componente B) - Concentrado 10X
- Concentrado PowerLoad™ (Componente C) - Concentrado 100X
- Probenecid (Componente D) - Muestra liofilizada se mantiene a -20°C. Soluble en agua, 100X después de la solubilización en 1 ml de agua. Almacenar a 4ºC.
- Tampón sin cloruro FluxOR™ (Componente E) - Concentrado 5X
- Sulfato de Potasio (K_2SO_4) Concentrado (Componente F) - 125 mM en agua. Almacenar a 4°C.
- Sulfato de Talio (Tl_2SO_4) Concentrado (Componente G) - 50 mM en agua. Almacenar a 4ºC
- DMSO (dimetil sulfóxido, Componente H) - 1 ml (100%)

Preparación de Reactivo

Soluciones de Trabajo FluxOR

- Reactivo FluxOR™ 1000X: reconstituir un vial de componente A en 100 µl de DMSO; mezclar bien; almacenar alícuotas de 10 µl a -20°C.
- Tampón de ensayo FluxOR™ 1X: diluir el Componente B 10 veces con agua; ajustar el pH a 7,4 con Hepes/NaOH; filtrar y almacenar a 4°C.
- Probenecid/Tampón de Ensayo: 100 ml de tampón de ensayo FluxOR™ 1X; 1 ml de componente D reconstituido; almacenar a 4°C.
- Tampón de Carga (por microplaca): 10 µl de reactivo FluxOR™ 1000X; 100 µl de componente C; 10 ml de Probenecid/Tampón de Ensayo.
- Tampón de Compuesto (por microplaca): 20 ml de Probenecid/Tampón de Ensayo; ouabaína 0,3 mM (la ouabaína 10 mM en agua puede almacenarse en un frasco de color ámbar/papel de aluminio a temperatura ambiente); Compuesto de Ensayo.
- Tampón sin cloruro FluxOR™ 1X: Preparar una solución de trabajo 1X en agua. Puede almacenarse a temperatura ambiente.
- Tampón Estimulante (preparado a una concentración final 5X en tampón sin cloruro FluxOR™ 1X): sulfato de talio 7,5 mM y sulfato de potasio 0,75 mM (para dar una concentración de ensayo final de talio 3 mM/potasio 0,3 mM). Almacenar a 4°C cuando no se use. Si se mantiene estéril, esta solución se mantiene bien durante meses.

Protocolo de Ensayo- El ensayo de flujo de talio funcional de canal ROMK se realiza en 384 pocillos usando el instrumento FLIPR-Tetra. Se siembran células HEK-hKir1.1 en microplacas de Poli-D-Lisina y se mantienen en una incubadora de CO_2 al 10% a 37°C durante una noche. El día del experimento, el medio de cultivo se sustituye por el tampón de

carga de reactivo FluxOR™ y se incuba, protegido de la luz, a temperatura ambiente (23-25°C) durante 90 min. El tampón de carga se sustituye por tampón de ensayo ± compuesto de ensayo seguido de una incubación de 30 min a temperatura ambiente, donde se añade el estimulante de talio/potasio a la microplaca.

Protocolo por Etapas

1. Sembrar células HEK-hKir1.1 (50 µl a 20.000 células/pocillo) en microplacas recubiertas con PDL de 384 pocillos.

2. Permitir que las células se adhieran durante una noche en una incubadora de CO_2 al 10%/37°C.

3. Retirar completamente el medio de cultivo celular de la microplaca y sustituir con 25 µl de tampón de carga.

4. Incubar la microplaca a temperatura ambiente protegida de la luz durante 90 min.

5. Retirar el tampón de carga y sustituir con 25 µl de tampón de ensayo 1x ± compuesto de ensayo.

6. Incubar la microplaca a temperatura ambiente protegida de la luz durante 30 min.

7. En FLIPR-Tetra 384: Añadir solución estimulante (talio/potasio) a la microplaca y controlar la fluorescencia. Excitación = 400 nm, Emisión = 460 y 580 nm. Recoger datos durante ~10 min.

Cálculo de Datos- La intensidad de fluorescencia de pocillos que contienen 3 µM de un inhibidor de ROMK de control patrón de la presente invención se usa para definir el componente sensible a ROMK del flujo de talio. La fluorescencia en presencia de compuestos de ensayo se normaliza respecto a los valores de control para proporcionar el % de cambio de fluorescencia. Los valores de CI_{50} representan la concentración de compuesto que inhibe el 50% de la señal de flujo de talio de ROMK.

Patrón de Ensayo- Normalmente se incluye un compuesto de control para confirmar que el ensayo está proporcionando resultados uniformes en comparación con mediciones previas, aunque el control no es necesario para obtener los resultados para los compuestos de ensayo. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferiblemente con una potencia de CI_{50} de menos de 1 µM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI_{50} en este ensayo de menos de 1 µM.

Los ejemplos representativos de datos recogidos para compuestos de la presente invención usando el Ensayo de Flujo de Talio se muestran en la Tabla 3 a continuación.

TABLA 3

EJEMPLO Nº	CI_{50} del Ensayo de Flujo de Talio (μM)
2A	0,006
2B	0,029
2C	0,011
5	0,013
12	0,006
20	0,007
22 (isómero 2)	0,018
24	0,026
52	0,086
55	0,015

Ensayo de Electrofisiología

Se examinó el bloqueo de corrientes de Kir1.1 (ROMK1) mediante pinzamiento de voltaje de célula completa (Hamill et al. Pfluegers Archives 391: 85-100 (1981)) usando la plataforma de electrofisiología automática IonWorks Quattro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se mantuvieron células de ovario de hámster chino que expresaban de forma estable canales Kir1.1 en matraces T-75 en medio de cultivo de células en una incubadora de CO_2 al 10% humidificada a 37°C. Antes de un experimento, se indujo la expresión de Kir1.1 mediante una incubación durante una noche con butirato sódico 1 mM. El día del experimento, se disociaron las células con 2,5 ml de Verseno (Invitrogen 15040-066) durante aproximadamente 6 min a 37°C y se suspendieron en 10 ml de solución de baño que contenía (en mM): NaCl 150, KCl 10, $CaCl_2$ 2,7, $MgCl_2$ 0,5, HEPES 5, pH 7,4. Después de la centrifugación, el sedimento celular se resuspendió en aproximadamente 4,0 ml de solución de baño y se colocó en el instrumento IonWorks. La solución intracelular consistía en (en mM): gluconato de K 80, KCl 40, KF 20, $MgCl_2$ 3,2, EGTA 3, Hepes 5, pH 7,4. Se logró acceso eléctrico al citoplasma por perforación en anfotericina B 0,13 mg/ml durante 4 min. Se preparó anfotericina B (Sigma A-4888) como una solución 40 mg/ml en DMSO. Los protocolos de voltaje y los registros de corriente se realizaron usando el sistema de software/hardware IonWorks HT. Se muestrearon las corrientes a 1 kHz. No se usó corrección para potenciales de unión líquida. Los pulsos de ensayo, que consistían en una etapa de 100 ms a 0 mV desde un potencial de mantenimiento de -70 mV, seguido de una rampa de voltaje de 100 ms de -70 mV a +70 mV, se aplicó antes y después de un periodo de incubación con compuesto de 6 min. Se prepararon compuestos de ensayo por dilución de soluciones madre de DMSO en la solución de baño a 3x la concentración final y se colocaron en el instrumento en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se midieron las amplitudes de corriente usando el software de IonWorks. Para evaluar la potencia del compuesto, se calculó el bloqueo

fraccional durante el paso de voltaje a 0 mV en Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA), y las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron con Igor Pro 4.0 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR). Normalmente se incluye un compuesto de control para confirmar que el ensayo está proporcionando resultados uniformes en comparación con las mediciones previas, aunque el control no es necesario para obtener los resultados para los compuestos de ensayo. El control puede ser cualquier compuesto de Fórmula I de la presente invención, preferiblemente con una potencia de CI_{50} de menos de 1 μM en este ensayo. Como alternativa, el control podría ser otro compuesto (fuera del alcance de la Fórmula I) que tenga una potencia de CI_{50} en este ensayo de menos de 1 μM.

Los ejemplos representativos de datos recogidos para compuestos de la presente invención usando las valoraciones del ensayo de electrofisiología de ROMK se muestran en la Tabla 4 a continuación.

TABLA 4

EJEMPLO Nº	CI_{50} de Ensayo de Electrofisiología de ROMK (μM)
2A	0,009
2B	0,012
2C	0,010
5	0,007
12	0,013
20	0,014
22 (isómero 2)	0,015
52	0,036
55	0,023

Ensayo de Diuresis en Ratas

Protocolos experimentales para evaluar la eficacia diurética de compuestos de la presente invención en ratas Sprague-Dawley (SD):

1. Se aclimatan ratas SD macho adultas en alojamiento individual en jaulas de metabolismo durante al menos tres (3) días antes de su uso en una exploración de la diuresis. Las ratas tienen acceso *ad libitum* a agua y alimento.

2. Para la mayoría de los estudios, el procedimiento será retirar las tolvas de alimento y los frascos de agua de las jaulas metabólicas 1-2 h antes del comienzo de la exploración de diuresis. Se dosificará a las ratas con compuesto (véase a continuación) y 30 minutos después se dosificarán con agua o solución salina por vía oral a 18 ml/kg para inducir la evacuación y se colocarán en la jaula metabólica en la que se recoge la orina durante las siguientes 4 horas.

Para los estudios seleccionados puede ser necesario un ayuno de una noche si son necesarias cargas de solución salina/agua superiores a las descritas. Para estos estudios, se administrará una dosis de solución salina o agua de hasta 27 ml/kg.

3. Después del periodo de ayuno (habitualmente de 1-2 horas pero a veces de una noche), los animales se retiran de las jaulas de metabolismo y temporalmente se alojan en cajas de zapatos para su dosificación. El compuesto o vehículo se dosifica en PEG200 al 70% o Imwitor:Tween (dependiendo de las propiedades físicas del compuesto) a 1 ml/kg PO.

4. El periodo de tiempo de 30 min entre la dosificación de compuesto y la carga de agua/solución salina puede modificarse dependiendo de la biodisponibilidad del compuesto que se esté ensayando.

5. La orina se recoge de cada animal durante hasta 4 h a temperatura ambiente.

6. El volumen de orina recogido de cada animal se mide y se registra. La orina se centrifuga, se divide en alícuotas y se congela (-20°C) hasta analizarse.

7. Puede obtenerse sangre (150-200 µl) de animales tratados por extracción de sangre de la vena yugular para niveles de exposición en plasma a compuesto.

Nota: Las ratas pueden volver a ensayarse con compuestos adicionales después de 1 semana de recuperación mientras están alojadas en jaulas de metabolismo. Datos = Media/ETM. Los datos se analizan mediante ANOVA de una vía y comparación de Dunnett de los tratamientos respecto al vehículo. Puede usarse el diurético conocido hidroclorotiazida dosificado PO a 10 ó 25 mg/kg, como control positivo en este modelo.

Los ejemplos Nº 2A, 2C, 31 (mezcla de 4 isómeros), 34, 52A, 52B, 57A y 65A se ensayaron usando el modelo de diuresis en rata SD. Los resultados mostraban un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 veces de cambio, es decir, aumento, en el volumen de orina respecto al grupo de control con vehículo basándose en una dosis PO de 1 mg/kg o 3 mg/kg.

Ensayo de Rata Espontáneamente Hipertensa (shr)

La rata espontáneamente hipertensa (SHR) presenta hipertensión dependiente de la edad que no requiere la administración de agentes exógenos para elevar la presión ni requiere el uso de una dieta elevada en sal para elevar la presión sanguínea. Por tanto se parece a la hipertensión esencial humana y proporciona una oportunidad para evaluar la dependencia a la dosis de nuevos agentes para ensayar su capacidad para disminuir la presión sanguínea.

Protocolos experimentales para evaluar la eficacia de la disminución de la presión sanguínea de los compuestos de la presente invención en ratas espontáneamente hipertensas (SHR):

A ratas espontáneamente hipertensas (SHR, macho, 6 meses, Charles River) se implantaron dispositivos de telemetría DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) con anestesia isoflurano o ketamina/metomidina. El catéter de la unidad telemétrica se insertó en la aorta

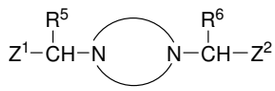
descendiente mediante la arteria femoral y el dispositivo telemétrico se implantó subcutáneamente en la zona del lado izquierdo. Se dejó que los animales se recuperasen de la cirugía durante 14 días antes de comenzar cualquier estudio. Se registró, la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y las señales de actividad de ratas conscientes, moviéndose libremente de manera continuada durante 30 segundos cada 10 minutos. S e incluyó HCTZ (25 mg/kg/día, PO) como una referencia diurética a una dosis de eficacia máxima aproximadamente determinada en SHR. La eficacia de la disminución de la presión sanguínea de los compuestos de la presente invención en comparación con el control vehículo se evaluó después de una sonda sola sonda oral diaria para con duración típica de tres a catorce días. Los datos se recogieron como promedios por hora y los cambios de presión sanguínea se calcularon restando los datos iniciales del control vehículo a cada hora. Se evaluaron los ejemplos número 2A, 52A, 52B, 57A, 58A, 58B, 60A, 65A, y 65B a dosis PO, QD de 3 mg/kg o 10 mg/kg dando como se resultado reducciones típicas de la presión sanguínea sistólica media diaria (24h) en el intervalo de 8 mmHg a 32 mmHg el último día del estudio.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, serán evidentes numerosas realizaciones alternativas para los expertos en la materia a partir de los contenidos descritos en este documento. La enumeración o representación de un compuesto específico en las reivindicaciones (es decir, una especie) sin una designación de estereoconfiguración específica, o con dicha designación pero no para todos los centros quirales, pretende incluir el racemato, mezclas racémicas, cada enantiómero individual, una mezcla diastereoisomérica y cada diasteréomero individual del compuesto donde dichas formas son posibles debido a la presencia de una o más centros asimétricos. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

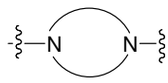
(Divisional A)

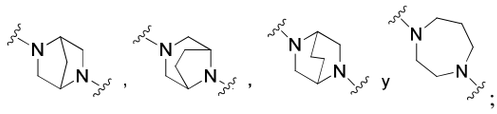
1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural I:



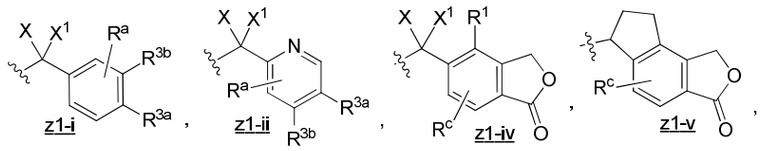
I

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

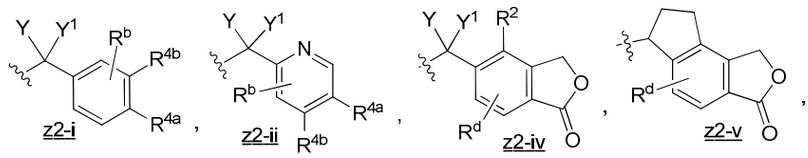
 representa un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:



X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo, y $-CH_3$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo, y $-CH_3$;

cada uno de X^1 e Y^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$;

cada uno de X^2 e Y^2 es -O-;

con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 esté ausente;

y con la condición adicional de que cuando Z^2 es z2-i, z2-ii, z2-iv o z2-x, entonces al menos uno de X y Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo, y cuando Z^2 es z2-v o z2-vii, entonces X se seleccione del grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo;

cada uno de R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -halo, -cicloalquilo C_3-C_6, $-OR^8$, y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;

uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y el otro es R^e;

uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y el otro es R^f;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, y -alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y $-CH_2OH$;

cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, y (e) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;

cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;

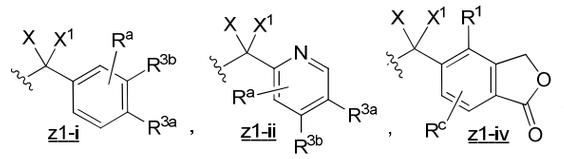
cada uno de R^e y R^f se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) -H, (b) halo, (c) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F, y (e) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F;

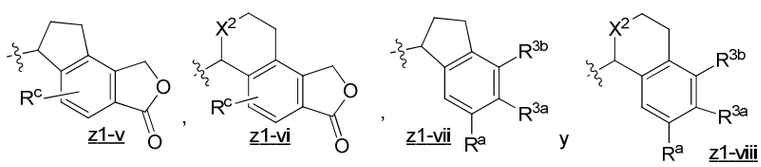
n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y

R^8 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en -H, y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 de -F.

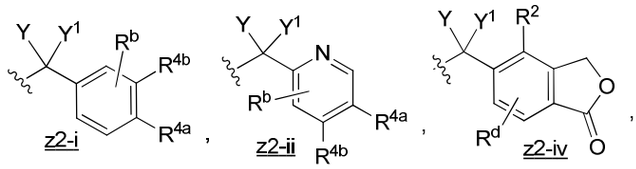
2. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

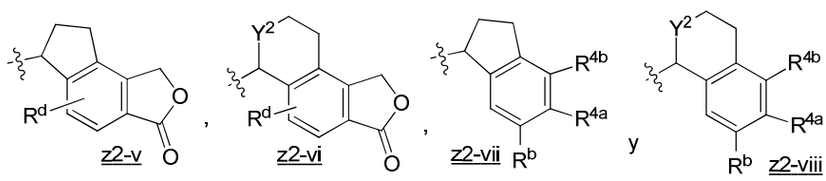
Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:





Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:





X se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo, y $-CH_3$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F, oxo, y $-CH_3$;

cada uno de X^1 e Y^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y $-CH_3$; y

cada uno de X^2 e Y^2 es -O-;

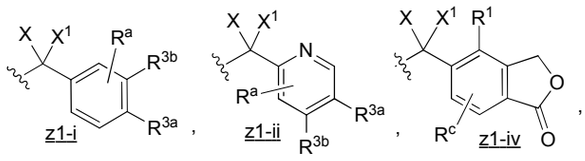
con la condición de que cuando X sea oxo entonces X^1 esté ausente y cuando Y sea oxo entonces Y^1 esté ausente;

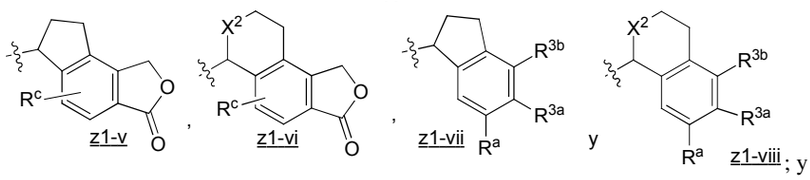
y con la condición adicional de que al menos uno de X y Y se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C_{1-3}, -F y oxo;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que

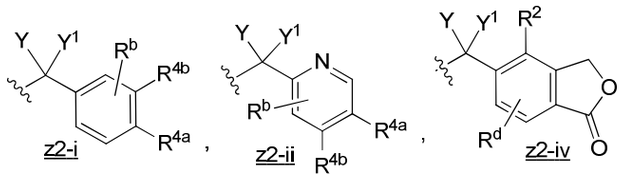
Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

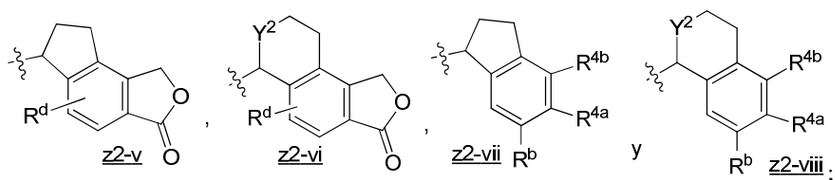




; y

Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

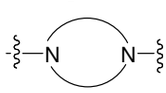




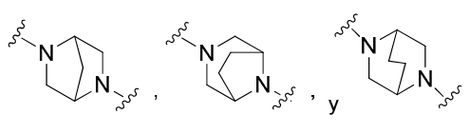
;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que



se selecciona entre el grupo que consiste en



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 en el que Z^1 es z1-iv y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

5,5'-[1,4-diazepan-1,4-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);

5,5'-[3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);

5,5'-[2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);

5,5'-[2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2,5-diilbis(1-hidroxietano-2,1-diil)]bis(4-metil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona);

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

****