

CROMANOS SUSTITUIDOS Y MÉTODOS PARA SU USO

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU N° 62/073,573, presentada el 31 de octubre de 2014, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La invención se relaciona con compuestos cromanos sustituidos que son moduladores de la proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística [CFTR, del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductancia Regulator*], útiles para tratar enfermedades y condiciones mediadas y moduladas por CFTR. Adicionalmente, la invención se relaciona con composiciones que contienen compuestos de la invención y procesos para su preparación.

La fibrosis quística (CF), una de las enfermedades genéticas recesivas autosómicas más comunes en la población caucásica, es provocada por mutaciones con pérdida de función en el gen del regulador de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR), que está localizado en el cromosoma 7 (<http://www.cff.org/AboutCF/>; Rowe S.M y col. (2005); *N Eng J Med.* (352), 1992-2001). Aproximadamente 1:3500 y 1:3000 niños nacidos en los Estados Unidos y en Europa, respectivamente, están afectados por CF, generando aproximadamente 75.000 casos en el mundo, aproximadamente 30.000 de los cuales están en los Estados Unidos. Cada año se diagnostican aproximadamente 1.000 casos nuevos de CF, con más del 75% de los pacientes diagnosticados alrededor de los 2 años de edad. Casi la mitad de la población con CF tiene actualmente 18 años de edad y mayores. La proteína CFTR (Gregory, R. J. y col. (1990) *Nature* 347:382-386; Rich, D. P. y col. (1990) *Nature* 347:358-362; Riordan, J. R. y col. (1989) *Science* 245:1066-1073) es un canal iónico mediado por AMPc/ATP que se expresa en una variedad de tipos celulares, que incluyen células epiteliales secretoras y absorptivas. El CFTR regula el flujo aniónico de cloruro y bicarbonato a través de la membrana celular, manteniendo la electroneutralidad y la osmolaridad a través de la membrana epitelial (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). El CFTR también es responsable de regular la actividad de otros canales iónicos y proteínas (Guggino, W.B. y col. (2006), *Nat Revs Molecular Cell Biology* 7, 426-436).

Las aberraciones en la función de CFTR producen un desbalance del líquido tensioactivo de las vías aéreas, llevando a la deshidratación de moco, inflamación, infección bacteriana recurrente y daño pulmonar irreversible, que lleva a la muerte prematura en los pacientes afectados. Más allá de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF padecen de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática. La mayoría de los hombres (95%) con fibrosis quística son infértiles como resultado de una azoospermia

provocada por vas *deferens* alterados; que pueden estar ausentes, atróficos, o fibróticos. La fertilidad también está disminuida entre las mujeres con fibrosis quística debido al moco cervical anormal.

La mutación F508del, el polimorfismo más común de los aproximadamente 1900 identificados en CFTR, produce un procesamiento defectuoso del CFTR en el retículo endoplásmico (ER) (<http://www.cftr2.org/index.php>). Aproximadamente el 90% de los pacientes con CF portan al menos una copia de la mutación F508del (eliminación de la fenilalanina en la posición 508), y entre el 50% y 60% de los pacientes son homocigotas para esta mutación. El procesamiento defectuoso del CFTR produce una degradación temprana del CFTR, que lleva a un transporte reducido o ausencia de la proteína en la membrana. Debido a que se han identificado más de 100 mutaciones que provocan la enfermedad de CF, se han clasificado de acuerdo con sus consecuencias fenotípicas y pertenecen a las clasificaciones de síntesis, maduración, regulación, conductancia, número reducido debido a la cantidad y número reducido debido a estabilidad.

Los esfuerzos por el descubrimiento de fármacos contra CF actuales se enfocan en el desarrollo de dos clases de compuestos para modular el CFTR. Una clase, llamados Correctores, ayuda a superar los defectos de plegamiento de la proteína CFTR mutada para promover su maduración dando como resultado una mayor expresión en la superficie celular. Las otras clases de compuestos, llamados Potenciadores, ayudan a recomponer la regulación y/o conductancia defectuosa de la regulación defectuosa y/o conductancia de la proteína por aumento de la probabilidad de la apertura del canal en la superficie de la membrana.

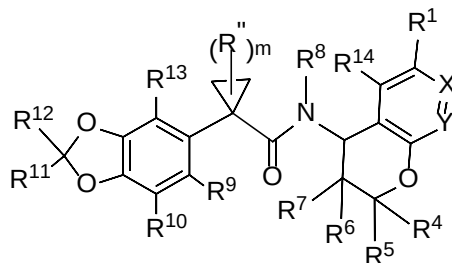
Adicionalmente, así como la modulación de las mutaciones de la proteína CFTR para promover el plegamiento apropiado de la proteína es beneficioso para la CF, hay otras enfermedades mediadas por CFTR. Por ejemplo, el síndrome de Sjögren (SS), un trastorno autoinmunitario que genera síntomas de xerostomía (boca seca) y queratoconjuntivitis seca (KCS, ojos secos) puede resultar de la desregulación de glándulas productoras de humedad a lo largo del cuerpo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o la enfermedad de obstrucción crónica del flujo aéreo (EOCF), que es una limitación progresiva e irreversible del flujo aéreo en las vías aéreas es el resultado de varias anomalías fisiológicas que incluyen la hipersecreción de moco y secreción mucociliar deteriorada. Se ha sugerido que el aumento de la secreción de aniones por potenciadores del CFTR supera estas complejidades fenotípicas con el síndrome de Sjögren por aumento de la hidratación de la córnea y por superar la secreción mucociliar deteriorada en la EOCF (Bhowmik A, y col. (2009) Vol. 103(4), 496-502; Sloane P, y col. PLOS One (2012) Vol 7(6), 239809 (1-13)).

En consecuencia, hay una necesidad de compuestos novedosos con capacidad para modular el CFTR. En particular, la presente invención describe compuestos que pueden actuar como modulares del CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también provee métodos para la

preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística por administración de los compuestos de la invención.

RESUMEN

En un aspecto la invención provee compuestos de fórmula (I)



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, donde:

X es CR² y Y es CR³; o

X es N y Y es CR³; o

X es CR² y Y es N;

m es 0, 1, 2, o 3;

R'' son sustituyentes opcionales en el anillo ciclopropilo, y en cada caso, son en forma independiente entre sí halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R¹ y R², son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, -C(O)OR^{1B}, -NR^{1A}R^{2A}, o -C(O)NR^{1A}R^{2A};

R^{1A} y R^{2A}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, G^{1A}, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y el C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en -OR^{ZA}, -SR^{ZA}, -S(O)₂R^{ZA}, -C(O)R^{ZA}, -C(O)OR^{ZA}, -C(O)N(R^{ZA})₂, -N(R^{ZA})₂, -N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}, -N(R^{ZA})S(O)₂R^{ZB}, -N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}, -N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})₂, -CN, y G^{1A}; o R^{1A} y R^{2A} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros donde el heterociclo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, -OR^j, y N(R^j)₂; donde

R^{ZA}, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, G^{1A}, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{1A}; y

R^{ZB}, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, G^{1A}, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{1A};

R^{1B} es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^3 y R^{14} , son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, $-OH$, o $-O-(C_1-C_6 \text{ alquilo})$;

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es hidrógeno, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^{2A} ; donde el C_1-C_6 haloalquilo y el C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, y G^{2A} ; o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C_3-C_6 cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

G^{2A} , en cada caso, es en forma independiente cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R^p y R^q , en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, $-CN$, oxo , NO_2 , $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, o G^A , donde el C_1-C_6 haloalquilo y el C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^h , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^A , donde el C_1-C_6 haloalquilo y el C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^i , en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^A , donde el C_1-C_6 haloalquilo y el C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-OR^i$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, o $-(C_1-C_6 \text{ alqueno})-G^{3A}$;

R⁸ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁹, R¹⁰, y R¹³, son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, -OR^j, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R¹¹ y R¹² son en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, o halógeno;

G^{1A}, G^{3A}, y G^A, en cada caso, son en forma independiente entre sí cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente; donde

R^s, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, -CN, oxo, NO₂, -OR^j, -OC(O)R^k, -OC(O)N(R^j)₂, -SR^j, -S(O)₂R^j, -S(O)₂N(R^j)₂, -C(O)R^j, -C(O)OR^j, -C(O)N(R^j)₂, -N(R^j)₂, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)S(O)₂R^k, -N(R^j)C(O)O(R^k), -N(R^j)C(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OC(O)R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OC(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-SR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-S(O)₂R^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-S(O)₂N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)R^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)OR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)S(O)₂R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)O(R^k), -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)N(R^j)₂, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-CN;

R^j, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ haloalquilo; y

R^k, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un transportador farmacéutico. Dichas composiciones pueden administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de condiciones y trastornos relacionados con la actividad del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes terapéuticamente activos adicionales adecuados para usar en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

Adicionalmente, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento descritos en la presente, son farmacéuticamente aceptables de acuerdo a como se preparan y usan.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para corregir los defectos de plegamiento de la o las proteínas mutadas del CFTR para promover su maduración que resulta en una mayor expresión en la superficie celular. El método es útil para tratar, o prevenir condiciones y trastornos relacionados con el Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística en mamíferos. Más

particularmente, el método es útil para tratar o prevenir condiciones y trastornos relacionados con la fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo. En consecuencia, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad modulada por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos para hacer los compuestos, y métodos para tratar o prevenir condiciones y trastornos por administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se proveen para usar en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se proveen para usar en el tratamiento de la fibrosis quística provocada por las mutaciones de clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un transportador farmacéutico adecuado para el uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para usar en el tratamiento de la fibrosis quística.

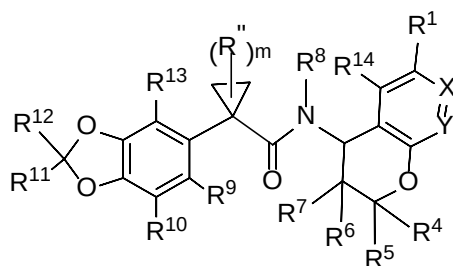
En una forma de realización alternativa, determinados compuestos de la invención tienen una actividad correctora.

En otro aspecto particular, determinados compuestos de la invención tienen una potencia aumentada, además de exhibir bajos efectos sobre la expresión de CYP3A4, que sugiere un bajo potencial de interacción fármaco-fármaco, y en consecuencia puede ser ventajoso para pacientes bajo terapias múltiples.

Estos y otros objetivos de la invención se describen en los siguientes párrafos. Estos objetivos no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se describen compuestos de fórmula (I)



(I)

donde R^1 , X, Y, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, y R” se definen según se detalla en el Resumen de la invención y en la siguiente Descripción detallada. Además se incluyen composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar condiciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

Los compuestos de la invención pueden contener una o más variable(s) que ocurren más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la invención. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además las combinaciones de sustituyentes son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables. Se consideran compuestos estables los que pueden ser aislados de una mezcla de reacción.

Definiciones

Se hace notar que, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen a los referentes en plural a no ser que el contexto dicte claramente de cosa. Por consiguiente, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye a un compuesto individual como así también a uno o más compuestos iguales o diferentes, la referencia a “opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo farmacéuticamente aceptable individual opcional como así también a uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y similares.

Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica.

El término “alquenilo” como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. El término “ C_2 - C_6 alquenilo” se refiere a un grupo alquenilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de C_2 - C_6 alquenilo incluyen buta-1,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

El término “alquilo” como se lo utiliza en la presente, se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada. En algunas instancias, la cantidad de átomos de carbono en una porción alquilo se indica con el prefijo “ C_x - C_y ”, donde x es la mínima e y es la máxima cantidad de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, “ C_1 - C_6 alquilo” hace referencia a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono y “ C_1 - C_3 alquilo” hace referencia a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de C_1 - C_6 alquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo.

El término “alquilenilo” o “alquilenilo” se refiere a un radical divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (C₁-C₆ alquilenilo) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono (C₁-C₃ alquilenilo) o de entre 2 y 6 átomos de carbono (C₂-C₆ alquilenilo). Los ejemplos de C₁-C₆ alquilenilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C((CH₃)₂)-, -CH₂CH₂CH₂-, C((CH₃)₂)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

El término “C₂-C₆ alquilenilo” como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificada radical que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de C₂-C₆ alquilenilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.

El término “arilo” como se lo utiliza en la presente, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalquilenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen dihidroindenilo (indanilo), indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. Los arilos fenilo y bicíclicos (que incluyen anillos ejemplificativos) están opcionalmente sustituidos a menos que se indiquen de otra manera. Los arilos fenilo y bicíclicos se unen a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono contenido en los sistemas de anillos bicíclicos.

El término “cicloalquilo” como se usa en la presente, se refiere a un radical que es un cicloalquilo monocíclico o un cicloalquilo bicíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene entre tres y ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado con un anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo monocíclico y bicíclico además pueden contener uno o dos puentes alquilenilo, cada uno consistiendo en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono de longitud, y cada uno pueden unir dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillos con puente incluyen biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantilo), y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantilo). Los cicloalquilos monocíclicos y bicíclicos, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera. El cicloalquilo monocíclico y el cicloalquilo bicíclico están unidos a la porción molecular parental por medio de cualquier átomo de carbono sustituible contenido en los sistemas de anillos.

El término “C₃-C₆ cicloalquilo” como se usa en la presente, se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de otra manera.

El término “cicloalquenilo” como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un radical anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y los sistemas de anillos de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclico incluyen, a título enunciativo no taxativo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo cicloalquenilo monocíclico y bicíclico puede contener uno o dos puentes alqueno, donde cada uno consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, y cada uno conecta dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, a título enunciativo no taxativo, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo, y 1,6-dihidro-pentaleno. Los cicloalquenos monocíclicos y bicíclicos, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera. El cicloalquenilo monocíclico y el cicloalquenilo bicíclico están unidos a la porción molecular principal a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillos.

El término “halo” o “halógeno” como se lo utiliza en la presente, significa Cl, Br, I, y F.

El término “haloalquilo” como se lo utiliza en la presente, significa un grupo alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término “C₁-C₆ haloalquilo” se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término “C₁-C₃ haloalquilo” se refiere a un grupo C₁-C₃ alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de C₁-C₆ haloalquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” como se lo utiliza en la presente, significa un radical de un heterociclo monocíclico y un heterociclo bicíclico. Un heterociclo monocíclico es un anillo carbocíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por heteroátomo seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en O, N, y S. Un anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, y S. Un anillo de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres

heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S, y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo, y tiazolidinilo. Un anillo de seis miembros contiene cero, uno, o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de seis miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, y tritianilo. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, a título enunciativo no taxativo, azetidínilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, a título enunciativo no taxativo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, hexahidropirano[3,4-b][1,4]oxazin-1(5H)-ilo. El heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico pueden contener además uno o dos puentes alquilenos, donde cada uno consiste en no más que cuatro átomos de carbono y cada uno conecta dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos de dicho heterociclo en puente incluyen, a título enunciativo no taxativo, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-admantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos y bicíclicos, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera. Los heterociclos

monocíclicos y bicíclicos están conectados a la porción molecular parental por medio de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos. Los heteroátomos nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo)) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

El término “heterociclo de entre 4 y 6 miembros” o “heterociclo de entre 4 y 6 miembros” como se usa en la presente, se refiere a heterociclo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros como se define anteriormente en la presente. Los ejemplos de heterociclo de entre 4 y 6 miembros incluyen azetidino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperazino, piperidino, tiomorfolino y morfolino. Los heterociclos de entre 4 y 6 miembros, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera.

El término “heterociclo de entre 5 y 6 miembros” o “heterocíclico de entre 5 y 6 miembros” como se usa en la presente, se refiere a un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros como se define anteriormente en la presente. Los ejemplos de heterociclo de entre 5 y 6 miembros incluyen 1,3-dioxolano, pirrolidino, 1,2-tiazolidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperazino, piperidino, tiomorfolino y morfolino. Los heterociclos de entre 5 y 6 miembros, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera.

El término “heteroarilo” como se lo utiliza en la presente, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, a título enunciativo no taxativo, furano, imidazolo, isoxazolo, isotiazolo, oxadiazolo, 1,3-oxazolo, piridino, piridazino, pirimidino, pirazino, pirazolo, pirrolo, tetrazolo, tiadiazolo, 1,3-tiazolo, tienilo, triazolo, y triazino. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilos bicíclicos incluyen, a título enunciativo no taxativo, benzofurano, benzotienilo, benzoxazolo, bencimidazolo, benzoxadiazolo, ftalazino, 2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-ilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolo, imidazo[1,2-a]piridino, indazolo, indolo, isoindolo, isoquinolino, naftiridino, piridoimidazolo, quinolino, 2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y

5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los heteroarilos monocíclicos y bicíclicos, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera. Los heteroarilos monocíclicos y bicíclicos están conectados a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas de anillos. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilo opcionalmente puede estar oxidado y opcionalmente puede estar cuaternizado.

El término “heteroarilo de entre 5 y 6 miembros” como se usa en la presente, se refiere a un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros como se describe precedentemente. Los ejemplos de heteroarilo de entre 5 y 6 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3-tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los heteroarilos de entre 5 y 6 miembros, que incluyen anillos ejemplificativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de otra manera.

El término “heteroátomo” como se usa en la presente, se refiere a un nitrógeno, oxígeno, y azufre.

El término “oxo” como se usa en la presente, se refiere a un grupo =O.

El término “radiomarca” se refiere a un compuesto de la en el cual por lo menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o isótopo radiactivo, en donde el átomo radiactivo o isótopo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de dichos átomos radiactivos incluyen, a título enunciativo no taxativo, ^3H (tritio), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I , y ^{125}I .

Si se describe que una unidad está “sustituida”, hay un radical no-hidrogeno en lugar de un radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible de la unidad. De este modo, por ejemplo, una unidad heterociclo sustituida es una unidad heterociclo en donde al menos hay un radical no hidrógeno en lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Se debe entender que si hay más de una sustitución en una unidad, cada radical no hidrógeno puede ser idéntica o diferente (salvo indicación en contrario).

Si se describe que una unidad está “opcionalmente sustituida,” la unidad puede no estar (1) sustituida o (2) sustituida. Si se describe que una unidad está opcionalmente sustituida con hasta una cantidad específica de radicales no hidrógeno, dicha unidad puede estar o bien (1) no sustituida; o (2) sustituida por hasta dicha cantidad específica de radicales no hidrógeno o por hasta la cantidad máxima de posiciones sustituibles en la unidad, lo que sea menor. De este modo, por ejemplo, si se describe que una unidad es un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido por hasta sólo la cantidad de radicales no hidrógeno igual a las posiciones sustituibles del heteroarilo. Por ejemplo, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para mayor ilustración, si se indica que un nitrógeno del amino está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces un nitrógeno del amino primario estará opcionalmente

sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, donde un nitrógeno del amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 radical no nitrógeno.

A menos que se indique de otra manera, los términos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₃ haloalquilo no están más sustituidos.

Los términos “tratar”, “tratando”, y “tratamiento” se refieren a un método de aliviar o eliminar una enfermedad o sus síntomas.

Los términos “prevenir”, “previniendo”, y “prevención” se refieren a un método de impedir el desarrollo de una enfermedad y/o sus síntomas o de proteger a un sujeto de la adquisición de una enfermedad. Como se lo utiliza en la presente, “preprevenir”, “previniendo” y “prevención” también incluyen retrasar el advenimiento de una enfermedad y/o sus síntomas y reducir el riesgo de adquirirla de un sujeto.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la condición o trastorno bajo tratamiento cuando se lo administra solo o conjuntamente con uno o más agente terapéuticos adicionales para tratamiento en un sujeto determinado o en una población de sujetos determinada. Por ejemplo en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar en forma experimental en un laboratorio o en un entorno clínico, o puede ser la cantidad requerida por los lineamientos de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos o por una entidad equivalente en otro país, para la enfermedad y sujeto bajo tratamiento. .

El término “sujeto” según acá se lo utiliza, se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no taxativamente, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano.

El término “uno o más” se refiere a uno a cuatro. En una forma de realización se refiere a uno a tres. En otra forma de realización se refiere a uno a tres. En otra forma de realización se refiere a uno a dos. En aún otra forma de realización se refiere a dos. En aún otra forma de realización adicional se refiere a uno.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase I” se refiere a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Son el resultado de la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de terminación) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y rápidamente degradadas, por lo tanto, el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, la o las mutaciones de Clase I se refieren a la mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, la o las mutaciones de Clase I se refieren a las mutaciones G542X; o W1282X.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase II” se refiere a mutaciones que afectan la maduración de la proteína. Estas llevan a la producción de una proteína CFTR que no puede ser plegada correctamente y/o transportada a su sitio de función en la membrana apical. En particular, la o las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, la o las mutaciones se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase III” se refiere a mutaciones que alteran la regulación del canal CFTR. La proteína CFTR mutada es transportada y localizada correctamente en la membrana plasmática pero no puede activarse, o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, la o las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, la o las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, o S549N.

Como se usa en la presente, “la o las mutaciones de Clase IV” se refiere a mutaciones que afectan la conductancia de cloruro. La proteína CFTR es transportada correctamente a la membrana celular pero genera flujo reducido de cloruro o un “defecto en la apertura” (la mayoría son mutaciones sin sentido localizadas en el dominio que se expande en la membrana). En particular, la o las mutaciones de Clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase V” se refiere a mutaciones que reducen el nivel de CFTR funcionando normalmente en la membrana apical o que dan como resultado un “defecto en la conductancia” (por ejemplo mutaciones de corte y empalme parcialmente aberrante o mutaciones sin sentido de tránsito ineficaz). En particular, la o las mutaciones de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (alelo 5T), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

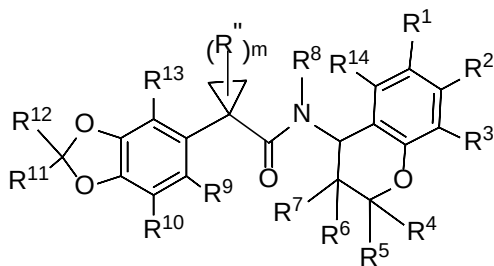
Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase VI” se refiere a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afecta la regulación de otros canales, dando como resultado una inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, a pesar de ser funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y es eliminada rápidamente y degradada por la maquinaria celular. En particular, la o las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones F508del de rescate, 120del23, N287Y, 4326delITC, o 4279insA. Más particularmente, la o las mutaciones de Clase VI se refieren a mutaciones F508del de rescate.

Compuestos

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I) como se describe precedentemente.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidos en la presente precedentemente o más adelante.

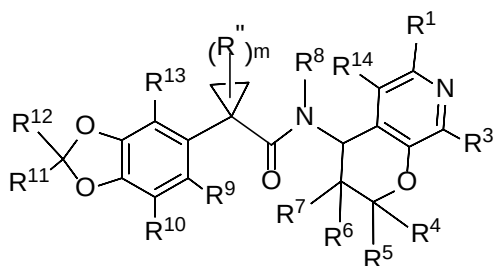
En algunas formas de realización de fórmula (I), X es CR² y Y es CR³. De este modo, se incluyen compuestos de fórmula (I-a) o sus sales farmacéuticamente aceptables



(I-a)

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, m, y R'', tienen los valores que se definen en el Resumen y las formas de realización que se presentan a continuación.

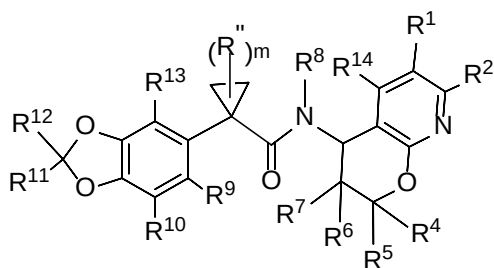
En algunas formas de realización de fórmula (I), X es N y Y es CR³. De este modo, en la presente se incluyen compuestos de fórmula (I-b) o sus sales farmacéuticamente aceptables



(I-b)

donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, m, y R'', tienen los valores que se definen en el Resumen y las formas de realización que se presentan a continuación.

En algunas formas de realización de fórmula (I), X es CR² y Y es N. De este modo, en la presente se incluyen compuestos de fórmula (I-c) o sus sales farmacéuticamente aceptables



(I-c)

donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, m, y R'', tienen los valores que se definen en el Resumen y las formas de realización que se presentan a continuación.

En algunas formas de realización, m es 0, 1, 2, o 3.

En algunas formas de realización, m es 0.

En algunas formas de realización, m es 2.

En algunas formas de realización, R", si se encuentra presente, es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R" es F.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, –C(O)OR^{1B}, –NR^{1A}R^{2A}, o –C(O)NR^{1A}R^{2A}.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o –OR^{1A}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, o –OR^{1A}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, CH₃, o –OCH₃.

En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R¹ es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R¹ es F o Cl. En algunas de dichas formas de realización, R¹ es F.

En algunas formas de realización, R¹ es –OR^{1A}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es CH₃.

En algunas formas de realización, R¹ es C₁-C₆ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R¹ es C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R¹ es CH₃.

En algunas formas de realización, R¹ es –C(O)OR^{1B}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^{1B} es hidrógeno o CH₃. En algunas de dichas formas de realización, R^{1B} es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^{1B} es CH₃.

En algunas formas de realización, R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es hidrógeno, C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en –OR^{ZA}, –C(O)OH, y G^{1A}; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ haloalquilo, halógeno, o –OCH₃. En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo no sustituido. En algunas de dichas formas de realización, R^{ZA} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es Br, F o Cl. En algunas de dichas formas de realización, R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$ donde R^{ZA} es C_1-C_3 alquilo.

En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, o $-OR^{1A}$ donde R^{1A} es C_1-C_3 alquilo o C_1-C_3 haloalquilo. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F o Cl.

En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, F, CF_3 , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, o $-OCH_2CH_2OCH_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^2 es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F, Cl, o Br. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F o Cl.

En algunas formas de realización, R^2 es C_1-C_6 haloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 es C_1-C_3 haloalquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es CF_3 .

En algunas formas de realización, R^2 es C_1-C_6 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es C_1-C_3 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es CH_3 .

En algunas formas de realización, R^2 es $-OR^{1A}$.

En algunas formas de realización, R^2 es $-OR^{1A}$ donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, y G^{1A} . En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, halógeno, o $-OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo no sustituido. En algunas de dichas formas de realización, R^{ZA} es C_1-C_3 haloalquilo o C_1-C_3 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^{ZA} es C_1-C_3 alquilo.

En algunas formas de realización R^2 es $-OR^{1A}$ donde R^{1A} es $-CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OCH_3$.

En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, $-OH$, o $-O-(C_1-C_6 \text{ alquilo})$.

En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno o halógeno. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F o Cl. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F.

En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F o Cl. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; y R^5 es hidrógeno, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^{2A} .

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; y R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^{2A} . En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C_3-C_6 cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidinilo, tetrahidrofurano o piridinilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es cicloalquilo monocíclico. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentilo, o ciclohexilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es C_3-C_6 cicloalquilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es tiazolilo o piridinilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es piridinilo. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} es azetidinilo o tetrahidrofurano.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; y R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_3 , o CH_2CH_3 ; y R^5 es hidrógeno, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , o CH_2CH_3 .

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y R^5 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno; y R^5 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, C_1-C_3 haloalquilo, o C_1-C_3 alquilo; y R^5 es G^{2A} .

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y R^5 es G^{2A} .

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno y R^5 es G^{2A} .

En algunas formas de realización, los ejemplos de G^{2A} incluyen fenilo, cicloalquilo monocíclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentilo, o ciclohexilo), heterociclo de 4-6 miembros (por ejemplo, azetidinilo o tetrahidrofurano), o heteroarilo de 5-6 miembros (por ejemplo, tiazolilo o piridinilo).

En algunas formas de realización, los ejemplos de G^{2A} incluyen fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), heterociclo de 4-6 miembros (por ejemplo, azetidino, tetrahydrofurano), o heteroarilo de 5-6 miembros (por ejemplo, piridinilo).

En algunas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentilo, azetidino, tetrahydrofurano, tiazolilo, o piridinilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, tetrahydrofurano, o piridinilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es fenilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es cicloalquilo monocíclico.

En algunas formas de realización, G^{2A} es C_3 - C_6 cicloalquilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros.

En algunas formas de realización, G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo.

Cada G^{2A} , incluso en ejemplos específicos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas formas de realización, G^{2A} , incluso en ejemplos específicos, no está sustituido.

En algunas formas de realización, G^{2A} , incluso en ejemplos específicos, está sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas formas de realización, G^{2A} , incluso en ejemplos específicos, está sustituido con un grupo R^q .

En algunas formas de realización, R^q , cuando está presente, es

C_1 - C_6 alquilo donde el C_1 - C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo $-OH$; halógeno,

C_1 - C_6 haloalquilo;

$-OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo,

$-C(O)R^h$ donde R^h es G^A ; y G^A es heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

$-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

$-C(O)N(R^h)_2$; donde R^h , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, opcionalmente cicloalquilo sustituido, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo; donde el C_1 - C_6 haloalquilo y C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OH$ y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

—C(O)N(R^h)S(O)₂R^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; o

—SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En algunas formas de realización, R^q, cuando está presente, es

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo —OH; halógeno,

C₁-C₆ haloalquilo;

—OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

—C(O)R^h donde R^h es G^A; y G^A es heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

—C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

—C(O)N(R^h)₂; donde R^h, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, opcionalmente cicloalquilo sustituido, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos —OH; o

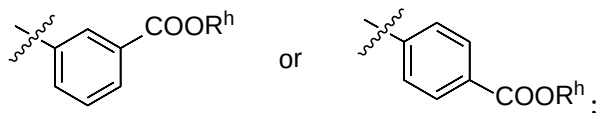
—SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En algunas formas de realización, R^q, cuando está presente, es —OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo, o R^q es —C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo.

En algunas formas de realización, uno de R^q es —C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, o uno de R^q es —C(O)N(H)(R^h) donde R^h es ciclopentilo, o R^h es C₁-C₆ alquilo el cual está sustituido con 1 o 2 grupos —OH; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, halógeno, y C₁-C₃ haloalquilo.

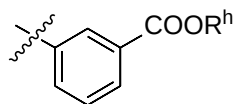
En algunas formas de realización, R^q es —C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es



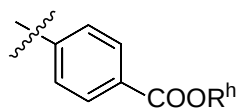
donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es



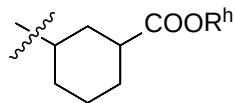
; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C_1 - C_3 alquilo.

En algunas formas de realización, G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C_1 - C_3 alquilo.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo; y R^5 es $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $-C(O)R^i$, o $-C(O)N(R^h)_2$. En algunas de dichas formas de realización, R^i se sustituye opcionalmente heterociclo monocíclico. En algunas de dichas formas de realización, uno de R^h es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OH$, y el otro R^h se sustituye opcionalmente heterociclo monocíclico, opcionalmente arilo sustituido, o C_1 - C_6 alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por $-OH$ y fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_6 o un heterociclo de 4-6 miembros.

En algunas formas de realización R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de dichas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros es azetidino o piperidino.

En algunas formas de realización R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_6 , opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p .

En algunas formas de realización, el C_3 - C_6 cicloalquilo es ciclobutano no sustituido o ciclopentano no sustituido.

En algunas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros formado por R^4 y R^5 , y el átomo de carbono al cual están unidos, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p .

En algunas formas de realización, R^p , cuando está presente, es en forma independiente en cada caso

C_1 - C_6 alquilo donde el C_1 - C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos $-OH$;

$-C(O)R^h$ donde R^h es C_1 - C_6 alquilo;

$C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo o $-CH_2$ -fenilo; o

$-SO_2R^h$ donde R^h es C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y R^7 es $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-G^{3A}$. En algunas de dichas formas de realización, R^7 es $-(CH_2)-G^{3A}$.

En algunas formas de realización, G^{3A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente. En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente C_1 - C_3 alquilo, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, o $-OR^j$ donde R^j es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente $-OR^j$ donde R^j es C_1 - C_3 alquilo.

En algunas formas de realización de, R^8 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^8 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^9 , R^{10} , y R^{13} , son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, $-OR^j$, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^9 , R^{10} , y R^{13} , son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas formas de realización, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} , son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o halógeno.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} son hidrógeno, o R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de dichas formas de realización, el halógeno es F.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} son halógeno.

En algunas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno o halógeno.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno.

Se han descrito precedentemente distintas formas de realización de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, y R'' . Estas formas de realización de los sustituyentes se pueden combinar para formar distintas formas de realización de la invención. Todas las formas de realización de los compuestos de la invención, formadas por combinación de las formas de realización de los sustituyentes que se han descrito se encuentran dentro del alcance de la presente invención, y a continuación se presentan algunas formas de realización ilustrativas de dichos compuestos.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; y m es 0.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, y R^9 , R^{10} , y R^{13} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, y R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; y R^{11} y R^{12} son hidrógeno, o R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de estas formas de realización, el halógeno es F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, y R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, R^{11} y R^{12} son halógeno, y R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), o (I-c), donde

R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es

hidrógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, y

G^{1A} ; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, halógeno, o $-OCH_3$. En algunas de estas formas de realización, G^{1A} es fenilo no sustituido. En algunas de estas formas de realización, R^{ZA} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), o (I-b), donde

R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno,

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R³ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde

R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno, y

R¹⁴ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), (Ia), (I-b), o (I-c) donde

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^{2A};

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) o (Ia) donde R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente; R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^p, cuando está presente, son en forma independiente entre sí

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ donde R^{h} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}}$ donde R^{h} es hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$; o

$-\text{SO}_2\text{R}^{\text{h}}$ donde R^{h} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) o (I-a) donde R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;
 R^5 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;
 R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y
 R^7 es $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilenilo})-\text{G}^{3\text{A}}$.

En algunas de estas formas de realización, R^7 es $-(\text{CH}_2)-\text{G}^{3\text{A}}$. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{3\text{A}}$ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^{s} seleccionados en forma independiente. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{3\text{A}}$ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^{s} donde cada R^{s} es en forma independiente $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo, halógeno, o $-\text{OR}^{\text{j}}$ donde R^{j} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) donde R^8 es hidrógeno;
 m es 0,
 R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,
 R^{11} y R^{12} son halógeno,
 R^4 es hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;
 R^5 es hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{G}^{2\text{A}}$;
 R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;
 R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y
 R^{14} y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{2\text{A}}$ es fenilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{2\text{A}}$ es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, o azetidínilo. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{2\text{A}}$ es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{2\text{A}}$ es fenilo. En algunas de estas formas de realización, $\text{G}^{2\text{A}}$ es ciclohexilo. Cada $\text{G}^{2\text{A}}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^{q} seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) donde R^8 es hidrógeno;
 m es 0,
 R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,
 R^{11} y R^{12} son halógeno,

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R¹⁴ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, R^p, cuando está presente, son en forma independiente entre sí

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH;

–C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o –CH₂–fenilo; o

–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) donde

R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno,

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es –(C₁-C₆ alquilenilo)–G^{3A}; y

R¹⁴ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, R⁷ es –(CH₂)–G^{3A}. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ haloalquilo, halógeno, o –OR^j donde R^j es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R⁸ es hidrógeno; y m es 0.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; y R^{11} y R^{12} son hidrógeno, o R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de estas formas de realización, el halógeno es F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, y R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, R^{11} y R^{12} son halógeno, y R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es

hidrógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, y

G^{1A} ; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^5 donde cada R^5 es en forma independiente C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, halógeno, o $-OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo no sustituido. En algunas de dichas formas de realización, R^{ZA} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^3 es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde

R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno, y

R¹⁴ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^{2A};

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un

heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está

cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^p, cuando está presente, son en forma independiente entre sí

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{3A}.

En algunas de estas formas de realización, R^7 es $-(CH_2)-G^{3A}$. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, halógeno, o $-OR^j$ donde R^j es C_1-C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, o G^{2A} ;

R^6 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^7 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^{14} y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C_3-C_6 cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C_3-C_6 cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está

cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

R^6 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^7 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^{14} y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, R^p , cuando está presente, son en forma independiente entre sí

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH;
–C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;
–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o –CH₂–fenilo; o
–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-a) donde
R⁸ es hidrógeno;
m es 0,
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,
R¹¹ y R¹² son halógeno,
R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁷ es –(C₁-C₆ alquilenilo)–G^{3A}; y
R¹⁴ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, R⁷ es –(CH₂)–G^{3A}. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente. En algunas de estas formas de realización, G^{3A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ haloalquilo, halógeno, o –OR^j donde R^j es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; y m es 0.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; y R¹¹ y R¹² son hidrógeno, o R¹¹ y R¹² son halógeno. En algunas de estas formas de realización, el halógeno es F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno, y R¹¹ y R¹² son halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹¹ y R¹² son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno, R¹¹ y R¹² son halógeno, y R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-

C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo. En algunas de estas formas de realización, R¹¹ y R¹² son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno,

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R³ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno, y

R¹⁴ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^{2A};

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno,

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^{2A};

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R¹⁴ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropirranilo, o azetidino. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-b) donde R⁸ es hidrógeno;

m es 0,

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno,

R¹¹ y R¹² son halógeno,

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R¹⁴ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; y

R¹ es hidrógeno.

En algunas de estas formas de realización, R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^q es -C(O)OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R⁸ es hidrógeno; y m es 0.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, y R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R⁸ es hidrógeno; m es 0, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; y R¹¹ y R¹² son hidrógeno, o R¹¹ y R¹² son halógeno. En algunas de estas formas de realización, el halógeno es F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, y R^{11} y R^{12} son halógeno. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno; m es 0, R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno, R^{11} y R^{12} son halógeno, y R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^{11} y R^{12} son F.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es

hidrógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, y

G^{1A} ; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s donde cada R^s es en forma independiente C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, halógeno, o $-OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización, G^{1A} es fenilo no sustituido. En algunas de dichas formas de realización, R^{ZA} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno, y

R^{14} es hidrógeno o halógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^4 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^5 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^{2A} ;

R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^4 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^5 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^{2A} ;

R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^{14} es hidrógeno o halógeno.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclo de 4-6 miembros. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, tetrahidropiraniilo, o azetidiniilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo o ciclohexilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es fenilo. En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es ciclohexilo. Cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-c) donde R^8 es hidrógeno;

m es 0,

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno,

R^{11} y R^{12} son halógeno,

R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q ; donde R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

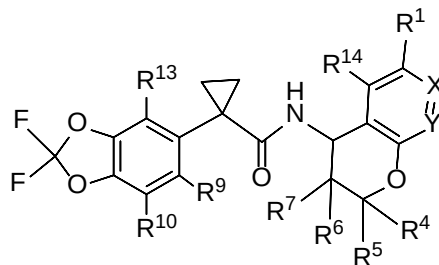
R^{14} es hidrógeno o halógeno;

R^1 es hidrógeno; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, o $-OR^{1A}$ donde R^{1A} es C_1-C_3 alquilo o C_1-C_3 haloalquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es C_1-C_3 alquilo.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I-d)



(I-d)

donde

X es CR^2 y Y es CR^3 ; o

X es N y Y es CR^3 ; o

X es CR^2 y Y es N;

R^1 y R^2 , en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, $-C(O)OR^{1B}$, $-NR^{1A}R^{2A}$, o $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$;

R^{1A} y R^{2A} , en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, G^{1A} , o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 haloalquilo y el C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-SR^{ZA}$, $-S(O)_2R^{ZA}$, $-C(O)R^{ZA}$, $-C(O)OR^{ZA}$, $-C(O)N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$, $-CN$, y G^{1A} ; o R^{1A} y R^{2A} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros donde el heterociclo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, $-OR^i$, y $N(R^j)_2$; donde

R^{ZA} , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, G^{1A} , o $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-G^{1A}$; y

R^{ZB} , en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, G^{1A} , o $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-G^{1A}$;

R^{1B} es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^3 y R^{14} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es hidrógeno, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^{2A} ; donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, y G^{2A} ; o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_6 o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C_3 - C_6 cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente; G^{2A} , en cada caso, es en forma independiente cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R^p y R^q , en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1 - C_6 alquilo, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, $-CN$, oxo, NO_2 , $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, o G^A , donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^h , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^A , donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^i , en cada caso, es en forma independiente C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^A , donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, o $-(C_1-C_6 \text{ alqueno})-G^{3A}$;

R^9 , R^{10} , y R^{13} , son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno;

G^{1A} , G^{3A} , y G^A , en cada caso, son en forma independiente entre sí cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente; donde

R^s, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, -CN, oxo, NO₂, -OR^j, -OC(O)R^k, -OC(O)N(R^j)₂, -SR^j, -S(O)₂R^j, -S(O)₂N(R^j)₂, -C(O)R^j, -C(O)OR^j, -C(O)N(R^j)₂, -N(R^j)₂, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)S(O)₂R^k, -N(R^j)C(O)O(R^k), -N(R^j)C(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OC(O)R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-OC(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-SR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-S(O)₂R^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-S(O)₂N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)R^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)OR^j, -(C₁-C₆ alquilenilo)-C(O)N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)₂, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)S(O)₂R^k, -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)O(R^k), -(C₁-C₆ alquilenilo)-N(R^j)C(O)N(R^j)₂, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-CN;

R^j, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ haloalquilo; y

R^k, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R⁴ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃; y R⁵ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;

halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

-C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

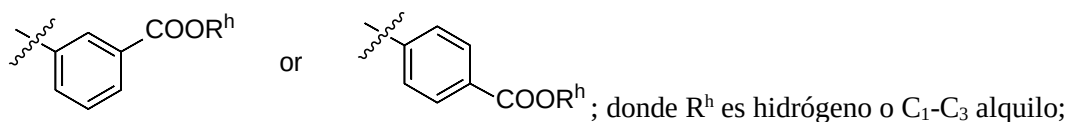
R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q ; donde uno de R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo, o uno de R^q es $-C(O)N(H)(R^h)$ donde R^h es ciclopentilo, o R^h es C_1 - C_6 alquilo el cual está sustituido con 1 o 2 grupos $-OH$; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1 - C_3 alquilo, halógeno, y C_1 - C_3 haloalquilo;
 R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q ; donde R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es



R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde

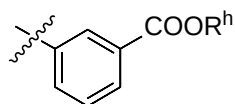
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde

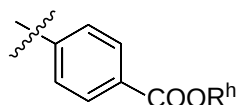
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es C₃-C₆ cicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q;

donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;
halógeno;
C₁-C₆ haloalquilo;
-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,
-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;
-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,
-C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo,
C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada
uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o
-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃
haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
con un R^q; donde R^q es
-OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo, o
-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

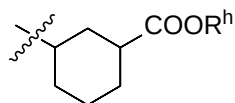
R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃
haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;
R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclohexilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es
hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,
R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y
R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno. En algunas de
estas formas de realización, R^q es -C(O)OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;
 R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es tetrahydrofurano o azetidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} tetrahydrofurano o azetidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q ; donde cada R^q es en forma independiente

C_1 - C_6 alquilo donde el C_1 - C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$;
halógeno;

C_1 - C_6 haloalquilo;

$-OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo,

$-C(O)R^h$ donde R^h es G^A ; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

$-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo; donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos $-\text{OH}$; o $-\text{SO}_2\text{R}^h$ donde R^h es $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno; R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente; R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es piridinilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno; R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente; y R^6 y R^7 son en forma independiente entre sí hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno; R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ el cual está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p ; y R^6 y R^7 son en forma independiente entre sí hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo formado es ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p . En algunas de

estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH;

–C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o –CH₂–fenilo; o

–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros formado es azetidinilo, piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p seleccionados en forma independiente.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH;

–C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o –CH₂–fenilo; o

–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es –(C₁-C₆ alquilenilo)–G^{3A}.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-d), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

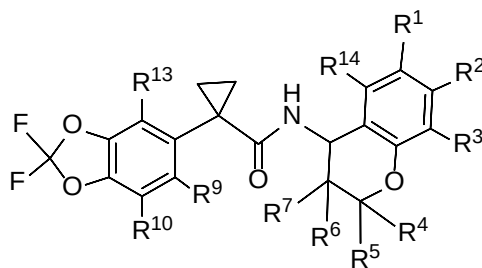
R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es $-(CH_2)-G^{3A}$ donde G^{3A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s; y cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, o $-OR^j$ donde R^j es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente $-OR^j$ donde R^j es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e)



(I-e)

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹³, y R¹⁴ tienen los valores que se definen en la fórmula (I-d).

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R⁴ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃; y R⁵ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros; cada G^{2A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;

halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo; donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos $-\text{OH}$; o

$-\text{SO}_2\text{R}^h$ donde R^h es $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y

R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q ; donde uno de R^q es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ donde R^h es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o uno de R^q es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{R}^h)$ donde R^h es ciclopentilo, o R^h es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo el cual está sustituido con 1 o 2 grupos $-\text{OH}$; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, halógeno, y $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo;

R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y

R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q ; donde R^q es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ donde R^h es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y

R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

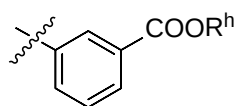
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

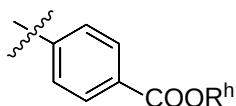
R^1 es hidrógeno, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{1A}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$; donde R^{1A} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



or



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

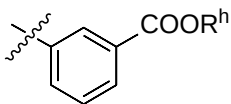
En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

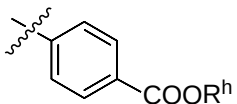
En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es C₃-C₆ cicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH; halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

-C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^q; donde R^q es -OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo, o R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclohexilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

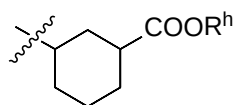
En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es tetrahidrofurano o azetidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} tetrahidrofurano o azetidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;

halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

–OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

–C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

–C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH; o

–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p. En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En algunas de estas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros formado es azetidino o piperidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

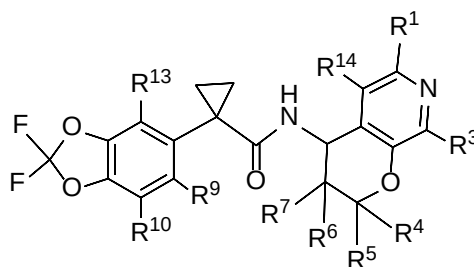
R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{3A}.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-e), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^4 hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^5 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;
 R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y
 R^7 es $-(CH_2)-G^{3A}$ donde G^{3A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s ; y cada R^s es en forma independiente C_1 - C_3 alquilo, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, o $-OR^j$ donde R^j es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.
 En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente $-OR^j$ donde R^j es C_1 - C_3 alquilo.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I-f)



(I-f)

donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{13} , y R^{14} tienen los valores que se definen en la fórmula (I-d).

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno; y
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R⁴ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃; y R⁵ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH; halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

–OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

–C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

–C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

–C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo,

C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos –OH; o

–SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde uno de R^q es –C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, o uno de R^q es –C(O)N(H)(R^h) donde R^h es ciclopentilo, o R^h es C₁-C₆ alquilo el cual está sustituido con 1 o 2 grupos –OH; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, halógeno, y C₁-C₃ haloalquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, –OR^{1A}, o –C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es –C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

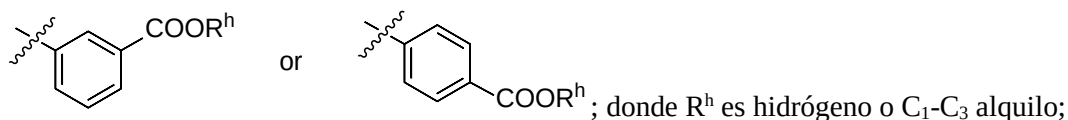
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

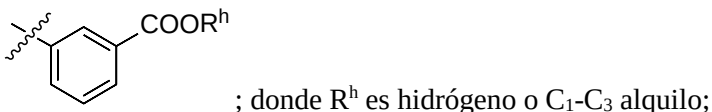
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

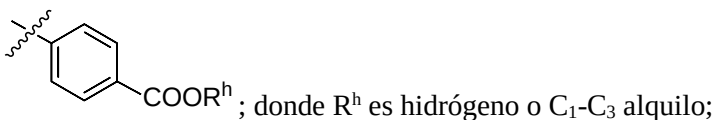
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es C₃-C₆ cicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;

halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

-C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^q; donde R^q es OR^h donde R^h es C₁-C₃ alquilo, o R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclohexilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

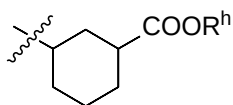
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es tetrahydrofurano o azetidino; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} tetrahydrofurano o azetidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;

halógeno;

C₁-C₆ haloalquilo;

-OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

-C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,

-C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es piridinilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p. En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En algunas de estas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p seleccionados en forma independiente; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros formado es azetidinio o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-G^{3A}$.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-f), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

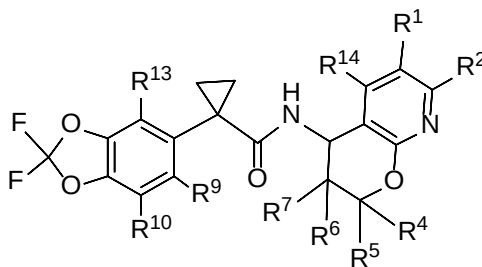
R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es $-(CH_2)-G^{3A}$ donde G^{3A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s; y cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, o $-OR^j$ donde R^j es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente $-OR^j$ donde R^j es C₁-C₃ alquilo.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I-g)



(I-g)

donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹³, y R¹⁴ tienen los valores que se definen en la fórmula (I-d).

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R⁴ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃; y R⁵ es hidrógeno, CH₂F, CHF₂, CH₃, o CH₂CH₃.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde cada R^q es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH;
 halógeno;
 C₁-C₆ haloalquilo;
 -OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,
 -C(O)R^h donde R^h es G^A; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;
 -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo,
 -C(O)N(R^h)₂, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₃-C₆ cicloalquilo,
 C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo; donde el C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ alquilo está cada
 uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH; o
 -SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃
 haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q donde uno de
 R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, o uno de R^q es -C(O)N(H)(R^h) donde R^h
 es ciclopentilo, o R^h es C₁-C₆ alquilo el cual está sustituido con 1 o 2 grupos -OH; y los otros
 grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₃
 alquilo, halógeno, y C₁-C₃ haloalquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃
 haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es fenilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es
 hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

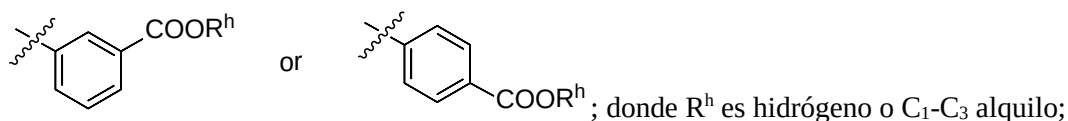
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

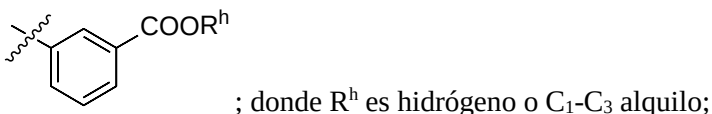
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

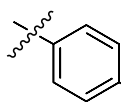
R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃

haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^6 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^7 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C_1-C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo o C_1-C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es C_3-C_6 cicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q ; donde cada R^q es en forma independiente

C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$;

halógeno;

C_1-C_6 haloalquilo;

$-OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo,

$-C(O)R^h$ donde R^h es G^A ; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros;

$-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo,

$-C(O)N(R^h)_2$, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 haloalquilo y C_1-C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos $-OH$; o

$-SO_2R^h$ donde R^h es C_1-C_6 haloalquilo o C_1-C_6 alquilo;

R^6 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^7 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo o C_1-C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^q ; donde R^q es $-OR^h$ donde R^h es C_1-C_3 alquilo, o R^q es $-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es ciclohexilo el cual está sustituido con un R^q; donde R^q es -C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo,

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

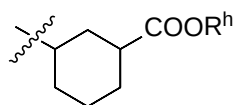
En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es



; donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde

R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es G^{2A} donde G^{2A} es heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es tetrahydrofuranilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En algunas de dichas formas de realización, G^{2A} tetrahydrofuranilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q ; donde cada R^q es en forma independiente

C_1 - C_6 alquilo donde el C_1 - C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$;

halógeno;

C_1 - C_6 haloalquilo;

$-OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo,

$-C(O)R^h$ donde R^h es G^A ; donde G^A es heterociclo de 4-6 miembros ;

$-C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo,

$-C(O)N(R^h)_2$, donde R^h en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_3 - C_6 cicloalquilo,

C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo; donde el C_1 - C_6 haloalquilo y C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos $-OH$; o

$-SO_2R^h$ donde R^h es C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^5 es G^{2A} donde G^{2A} es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R^6 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, G^{2A} es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno;

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, o $-C(O)OR^{1B}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo o C_1 - C_3 alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_6 o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C_3 - C_6 cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p. En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₆ cicloalquilo formado es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En algunas de estas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p; y

R⁶ y R⁷ son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, el heterociclo de 4-6 miembros formado es azetidino o piperidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^p.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^p es en forma independiente

C₁-C₆ alquilo donde el C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos -OH;

-C(O)R^h donde R^h es C₁-C₆ alquilo;

-C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o -CH₂-fenilo; o

-SO₂R^h donde R^h es C₁-C₆ haloalquilo o C₁-C₆ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁷ es -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{3A}.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-g), donde R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo; y R^{1B} es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

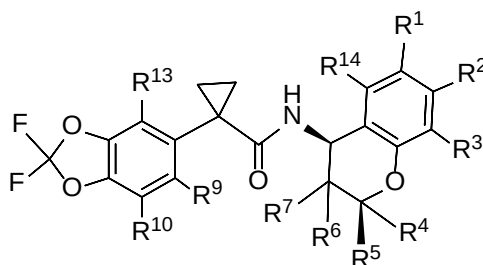
R⁷ es -(CH₂)-G^{3A} donde G^{3A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^s;

donde cada R^s es en forma independiente C₁-C₃ alquilo, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, o -OR^j

donde R^j es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de dichas formas de realización, cada R^s es en forma independiente -OR^j donde R^j es C₁-C₃ alquilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más átomos sustituidos de manera asimétrica, y por lo tanto pueden existir estereoisómeros individuales (que incluyen enantiómeros y diastereómeros) o mezclas de los mismos. Por ejemplo, algunas formas de realización se dirigen a compuestos de fórmula (I-h)



(I-h)

donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo o C₁-C₃ alquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OR^{1A}, o -C(O)OR^{1B}; donde R^{1A} es hidrógeno, C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo; donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^{\text{ZA}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y G^{1A} ; donde G^{1A} es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^{s} donde cada R^{s} es en forma independiente $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo, halógeno, o $-\text{OCH}_3$; y R^{ZA} es $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^{1B} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^3 y R^{14} son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^5 es G^{2A} ;

G^{2A} es $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, heterociclo de 4-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^{q} seleccionados en forma independiente;

R^{q} , en cada caso, es en forma independiente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $-\text{CN}$, oxo, NO_2 , $-\text{OR}^{\text{h}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{SR}^{\text{h}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{i}})$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, o G^{A} , donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo y el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^{\text{h}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{SR}^{\text{h}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{i}})$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$, $-\text{CN}$, y G^{A} ;

R^{h} , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o G^{A} , donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo y el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^{\text{j}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{SR}^{\text{j}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{j}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{CN}$, y G^{A} ;

R^{i} , en cada caso, es en forma independiente $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o G^{A} , donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo y el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^{\text{j}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{SR}^{\text{j}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{j}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{CN}$, y G^{A} ;

R^6 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^7 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^9 , R^{10} , y R^{13} , son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno;

G^{A} , en cada caso, es en forma independiente cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^{s} seleccionados en forma independiente;

R^{s} , en cada caso, es en forma independiente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $-\text{CN}$, oxo, NO_2 , $-\text{OR}^{\text{j}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{k}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$, $-\text{SR}^{\text{j}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{j}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{j}})_2$,

$-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-OR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-OC(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-SR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-S(O)_2R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-C(O)R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-C(O)OR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, o $-(C_1-C_6 \text{ alquilenilo})-CN$;

R^j , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo; y

R^k , en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde G^{2A} es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, azetidino, o tetrahidrofurano; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde G^{2A} es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, piridinilo, azetidino, o tetrahidrofurano; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente; y R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 alquilo; y R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo, o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$ donde R^{ZA} es C_1-C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 alquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo, o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$ donde R^{ZA} es C_1-C_3 alquilo; y R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 alquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_3 haloalquilo, C_1-C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1-C_3 haloalquilo, o C_1-C_3 alquilo donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$ donde R^{ZA} es C_1-C_3 alquilo;

R⁴ es hidrógeno;
R⁶ es hidrógeno; y
R⁷ es hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o
C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es
C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;
R⁶ es hidrógeno;
R⁷ es hidrógeno; y
R³, R¹⁴, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde
R¹ es hidrógeno, CH₃, o -OCH₃;
R² es hidrógeno, F, CF₃, CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₂F, o -OCH₂CH₂OCH₃;
R⁴ es hidrógeno;
R⁶ es hidrógeno;
R⁷ es hidrógeno; y
R³, R¹⁴, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o
C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es
C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;
R⁶ es hidrógeno;
R⁷ es hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde uno de grupos R^q es C(O)OR^h donde R^h es
hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; o uno de grupos R^q es -C(O)N(H)(R^h), donde R^h es ciclopentilo, o R^h
es C₁-C₆ alquilo sustituido con 1 o 2 grupos -OH; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan
en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, halógeno, y C₁-C₃
haloalquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R³, R¹⁴, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^q; donde uno de grupos R^q es C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; o uno de grupos R^q es -C(O)N(H)(R^h), donde R^h es ciclopentilo, o R^h es C₁-C₆ alquilo sustituido con 1 o 2 grupos -OH; y los otros grupos R^q opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, halógeno, y C₁-C₃ haloalquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo; R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo o ciclohexilo; cada uno de los cuales está sustituido con un C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo; R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R³, R¹⁴, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo o ciclohexilo; cada uno de los cuales está sustituido con un C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo sustituido con un C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R³, R¹⁴, R⁹, R¹⁰, y R¹³ son hidrógeno; y

G^{2A} es fenilo sustituido con un C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ alquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃ haloalquilo, C₁-C₃ alquilo, o -OR^{1A}; donde R^{1A} es C₁-C₃ haloalquilo, o C₁-C₃ alquilo donde el C₁-C₃ alquilo está opcionalmente sustituido con un -OR^{ZA} donde R^{ZA} es C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno; y

G^{2A} es ciclohexilo sustituido con un C(O)OR^h donde R^h es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^h es C₁-C₃ alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-h) donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo;
 R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$ donde R^{ZA} es C_1 - C_3 alquilo;

R^4 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

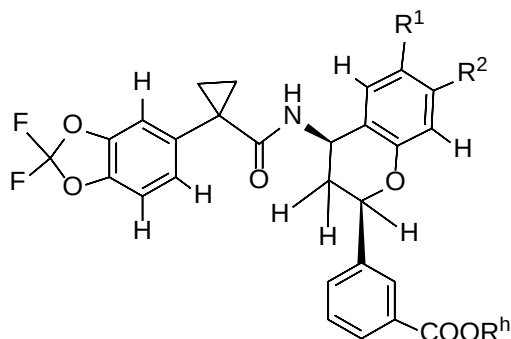
R^7 es hidrógeno;

R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , y R^{13} son hidrógeno; y

G^{2A} es ciclohexilo sustituido con un $C(O)OR^h$ donde R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R^h es C_1 - C_3 alquilo.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I-i)



(I-i)

donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$, y R^{ZA} es C_1 - C_3 alquilo; y

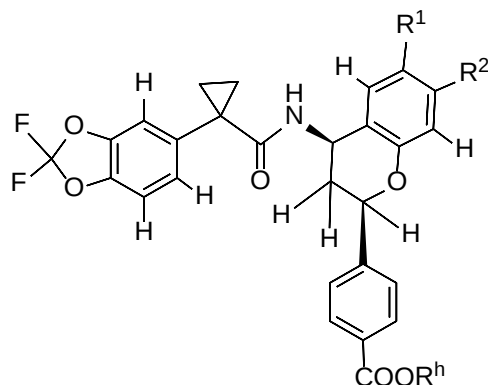
R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

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

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo; y

R^h es hidrógeno.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I-j)



(I-j)

donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 haloalquilo, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 haloalquilo, o C_1 - C_3 alquilo donde el C_1 - C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un $-OR^{ZA}$, y R^{ZA} es C_1 - C_3 alquilo; y

R^h es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

En una forma de realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I-j) donde

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o $-OR^{1A}$; donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo; y

R^h es hidrógeno.

Una forma de realización se dirige a compuestos de fórmula (I) donde

X es CR^2 y Y es CR^3 ; o

X es N y Y es CR^3 ; o

X es CR^2 y Y es N;

m es 0, 1, 2, o 3;

R'' son sustituyentes opcionales en el anillo ciclopropilo, y en cada caso, son en forma independiente entre sí halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^1 y R^2 , son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, $-OR^{1A}$, $-C(O)OR^{1B}$, $-NR^{1A}R^{2A}$, o $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$;

R^{1A} y R^{2A} , en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, G^{1A} , o C_1 - C_6 alquilo; donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^{ZA}$, $-SR^{ZA}$, $-S(O)_2R^{ZA}$, $-C(O)R^{ZA}$, $-C(O)OR^{ZA}$, $-C(O)N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$, $-CN$, y G^{1A} ; o R^{1A} y R^{2A} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros donde el

heterociclo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, -ORⁱ, y N(R^j)₂; donde

R^{ZA}, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, G^{1A}, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{1A}; y

R^{ZB}, en cada caso, es en forma independiente C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, G^{1A}, o -(C₁-C₆ alquilenilo)-G^{1A};

R^{1B} es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R³ y R¹⁴, son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, -OH, o -O-(C₁-C₆ alquilo);

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, o C₁-C₆ alquilo;

R⁵ es hidrógeno, -C(O)Rⁱ, -C(O)OH, -C(O)N(R^h)₂, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^{2A}; donde el C₁-C₆ haloalquilo y el C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en -OR^h, -OC(O)N(R^h)₂, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)N(R^h)₂, -N(R^h)₂, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -N(R^h)C(O)N(R^h)₂, y G^{2A}; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 4-6 miembros; donde el C₃-C₆ cicloalquilo y el heterociclo de 4-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^p seleccionados en forma independiente;

G^{2A}, en cada caso, es en forma independiente cicloalquilo, cicloalquilenilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^q seleccionados en forma independiente;

R^p y R^q, en cada caso, son en forma independiente entre sí C₁-C₆ alquilo, halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, -CN, oxo, NO₂, -OR^h, -OC(O)Rⁱ, -OC(O)N(R^h)₂, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₂N(R^h)₂, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)N(R^h)₂, -N(R^h)₂, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -N(R^h)C(O)N(R^h)₂, o G^A, donde el C₁-C₆ haloalquilo y el C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en -OR^h, -OC(O)Rⁱ, -OC(O)N(R^h)₂, -SR^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₂N(R^h)₂, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)N(R^h)₂, -N(R^h)₂, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -N(R^h)C(O)O(Rⁱ), -N(R^h)C(O)N(R^h)₂, -CN, y G^A;

R^h, en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alquilo, o G^A, donde el C₁-C₆ haloalquilo y el C₁-C₆ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en -OR^j, -OC(O)N(R^j)₂, -SR^j, -C(O)OR^j, -C(O)N(R^j)₂, -N(R^j)₂, -CN, y G^A;

R^i , en cada caso, es en forma independiente C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, o G^A , donde el C_1 - C_6 haloalquilo y el C_1 - C_6 alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, y G^A ;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, o $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- G^{3A} ;

R^8 es hidrógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^9 , R^{10} , y R^{13} , son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, $-OR^j$, C_1 - C_6 haloalquilo, o C_1 - C_6 alquilo;

R^{11} y R^{12} son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o halógeno;

G^{1A} , G^{3A} , y G^A , en cada caso, son en forma independiente entre sí cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 grupos R^s seleccionados en forma independiente; donde

R^s , en cada caso, es en forma independiente C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 alquino, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, $-CN$, oxo, NO_2 , $-OR^j$, $-OC(O)R^k$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- OR^j , $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $OC(O)R^k$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- SR^j , $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $S(O)_2R^j$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $C(O)R^j$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $C(O)OR^j$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $N(R^j)_2$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- $N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, o $-(C_1$ - C_6 alquilenilo)- CN ;

R^j , en cada caso, es en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 haloalquilo; y

R^k , en cada caso, es en forma independiente C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo.

Exemplary compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

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

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2S,4S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2R,4R)-7-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

rel-3-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo;

rel-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo;

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

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

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

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico;

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

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

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

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de *rac*-metilo;

3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de *rac*-metilo;

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

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

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

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

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

rac-N-[(2*R*,4*R*)-2-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

rac-N-[(2*R*,4*S*)-2-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

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

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

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

4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-carboxilato de metilo;

(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(3-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-carboxilato de metilo;

(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-carboxilato de metilo;

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[(3*R*)-3-hidroxi-*pirrolidin*-1-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[3-(hidroximetilo)-*piperidin*-1-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[2-(hidroximetilo)-*morfolin*-4-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[3-(hidroximetil)-3-metilazetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-(7-bromo-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(2*R*)-2-[3-(hidroximetilo)fenil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida;

N-[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{2-[4-(trifluorometilo)fenil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida;

N-[2-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

N-[2-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida;

N-[2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-[2-(3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-(3-bencil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

N-[(4R)-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

N-[(4R)-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

N-[(4R)-7-cloro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4R)-8-fluoro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4R)-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclopentan]-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4R)-7-fluoro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2S,4R)-2-(fluorometilo)-2-metil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2R,4R)-2-(difluorometilo)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2S,4R)-2-(difluorometilo)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-[(2S,4R)-7-cloro-2-(difluorometilo)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

N-[(2R,4R)-7-cloro-2-(difluorometilo)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2S,4R)-2-metil-2-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4R)-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-[(4R)-7-cloro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4S)-6-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4S)-6-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-[(4R)-8-cloro-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-(3,4-dimetoxibencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de tert-butilo;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il)ciclopropancarboxamida;

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

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

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

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

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1'-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il}ciclopropancarboxamida;

4'-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7'-fluoro-3',4'-dihidro-1H-espiro[azetidin-3,2'-cromene]-1-carboxilato de bencilo;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7-fluoro-1'-(metilsulfonil)-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il]ciclopropancarboxamida;

N-(1'-acetil-7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-ilo)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-cromen]-4'-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7'-fluoro-1-(metilsulfonil)-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-cromen]-4'-il]ciclopropancarboxamida;

N-(1-acetil-7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-cromen]-4'-ilo)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

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

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[1'-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il]ciclopropancarboxamida;

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

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

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

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

rac-3-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico;

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]azetidin-1-carboxilato de tert-butilo;

N-[2-(azetidin-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{7-metoxi-2-[1-(metilsulfonilo)azetidin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida;

rac-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

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

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

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

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

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoato de metilo;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7-(difluorometoxi)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoato de metilo;

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

ácido 4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-3'- carboxílico;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxilato de etilo;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxilato de metilo;

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

ácido 2-[(4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5- carboxílico;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-ácido carboxílico;

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

ácido 2-[(4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5- carboxílico;

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo;

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-3-fluorobenzoato de metilo;

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

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

rel-2-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

ácido *rel*-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4- carboxílico;

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

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

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

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo;

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-ácido carboxílico;

rac-6-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de etilo;

rac-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de etilo;

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclobutanecarboxilato de etilo;

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

ácido *rac*-6-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3- carboxílico;

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

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

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

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

ácido *rel*-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

rel-6-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de etilo;

rel-6-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo;

rel-6-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo;

rel-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de etilo;

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

ácido *rel*-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxílico;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-*N*-propil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-*N*-bencil-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-*N*-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[4-(2-hidroxietilo)piperazin-1-il]carbonil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1-hidroxietil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-*N*-[3-(trifluorometilo)oxetan-3-il]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-[(4,4-difluoropiperidin-1-ilo)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenilo)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-[2-(3-hidroxifenilo)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-etil)-7-metoxi-*N*-propil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-*N*-bencil-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-etil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-feniletil)-7-metoxi-*N*-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*S*)-2-[(4-hidroxipiperidin-1-ilo)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*S*)-2-{[4-(2-hidroxi-2-etil)piperazin-1-il]carbonil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-*N*-[3-(trifluorometilo)oxetan-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{(2*R*,4*S*)-2-[(4,4-difluoropiperidin-1-ilo)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenilo)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-[2-(3-hidroxifenilo)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida;

ácido *rac*-1-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]carbonil}pirrolidin-3-carboxílico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(6-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

4-[(2*R*,4*R*)-4-(1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metoxicroman-2-ilo]benzoato de metilo; y

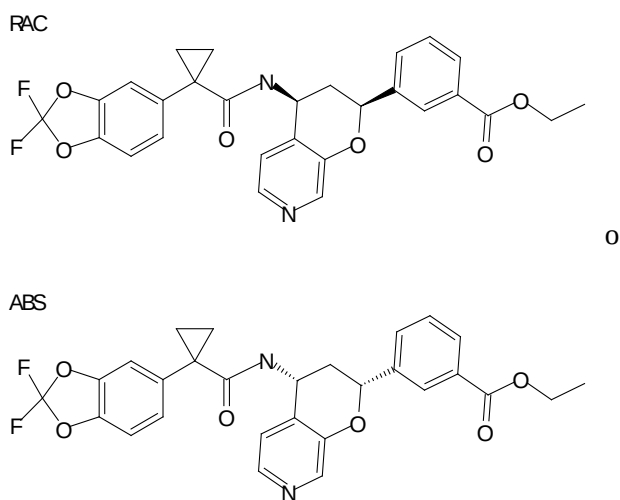
4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-*N*-(metilsulfonilo)benzamida.

Los nombres de los compuestos son asignados por el uso del algoritmo para asignación de nombres Name 2012 de Advanced Chemical Development o algoritmo de asignación de nombres Struct=Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en donde hay presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son “*R*” o “*S*” dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “*R*” y “*S*” usados en la presente son

configuraciones como las que se definen en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diferentes estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en el arte. Estos métodos de resolución se ejemplifican por métodos de (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereoisómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ta edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) recristalización fraccional.

Los centros quirales, de los cuales se conoce la configuración relativa pero la absoluta no, pueden estar arbitrariamente marcados, y el nombre completo está precedido por *rel-* (*de relativo*). Por ejemplo, etil *rel*-3-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato significa



Determinados nombres están precedidos por *rac-* (*de racémico*), denotando una mezcla racémica de dos enantiómeros en la relación de aproximadamente 1:1.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo pueden unirse de una manera que estén en el mismo lado del anillo (*cis*) entre sí, o en lados opuestos del anillo entre sí (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la

configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un isómero único o como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros *cis* o *trans* individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando transformaciones orgánicas selectivas, o preparados en forma isomérica única por medio de purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Dichos métodos son bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en el arte, y pueden incluir la separación de los isómeros por recristalización o cromatografía.

Se debe entender que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la invención.

La presente divulgación incluye todos los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente aceptables farmacéuticamente en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Determinados compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito debido a su facilidad de incorporación y medios sencillos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , permiten obtener determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos reducidos de dosificación, y por lo tanto pueden resultar preferibles para algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil para estudios por Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores con sustrato. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse por medio de técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el arte o por medio de procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

De este modo, las ilustraciones de las fórmulas en la presente pueden representar solamente una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles. Debe comprenderse que la invención comprende cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no se limita simplemente a cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica utilizada en las ilustraciones de las fórmulas.

Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” equivale a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable.

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

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener una funcionalidad ya sea básica o bien ácida, o ambas, y se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, mediante el uso de un ácido o base apropiado. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final y de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición ácida representativas incluyen, a título enunciativo no taxativo, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de fenilalquilo como bromuro de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como, a título enunciativo no taxativo, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a título enunciativo no taxativo, las sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como, a título enunciativo no taxativo, sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y

amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otros ejemplos de aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales de adición básica, incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” o “profármaco”, según se usa en la presente, representa a aquellos profármacos de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para el uso pretendido.

La invención contempla compuestos de Fórmula (I) formados por medios sintéticos o formados por la biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas y también solvatadas, que incluyen formas hidratadas, como por ejemplo semi-hidratos. En general, para los propósitos de la invención, las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua y el etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

Síntesis General

Los compuestos descritos en la presente en diferentes formas de realización, que incluyen compuestos de la fórmula general (I) y ejemplos específicos pueden prepararse por metodologías conocidas en el arte, por ejemplo, por medio de los esquemas de reacción descritos en los esquemas 1-9. Las variables R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R'' , G^{2A} , X, Y, y m que se usan en los siguientes esquemas tienen los significados que se detallan en las secciones de síntesis y descripción detallada, a menos que se indique de otra manera.

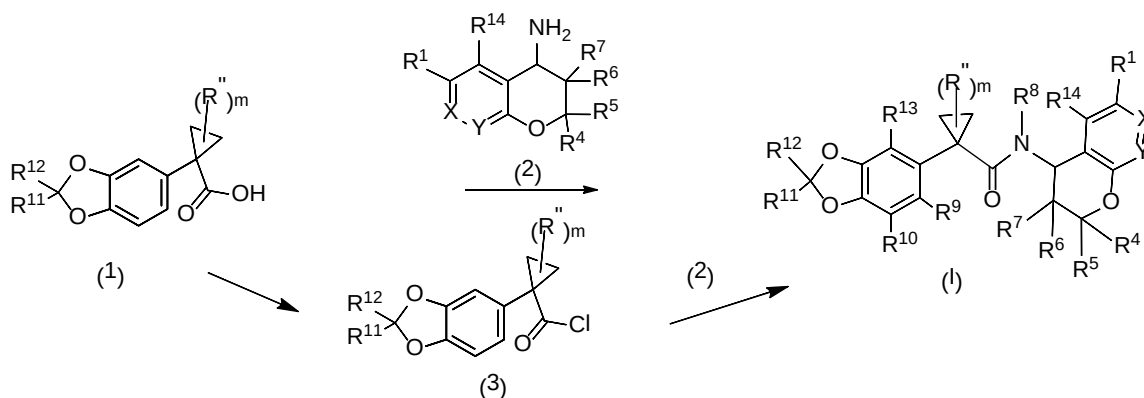
Las abreviaturas usadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos específicos tienen los siguientes significados: n-BuLi para n-butilitio, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento, LC/MS para cromatografía líquida/espectrometría de masas, Prep HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa, MeOH para metanol, MTBE para metil tert-butil éter, RMN es resonancia magnética nuclear, SFC para cromatografía de fluido supercrítico, TFA para ácido trifluoroacético, y THF para tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por utilización del procedimiento general como se describe en el Esquema 1. Los ácidos de fórmula (1) pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula (2) en presencia de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, y una base tal como, a título enunciativo no taxativo, diisopropiletilamina, en un

solvente tal como, a título enunciativo no taxativo, DMF, y a temperatura ambiente para proveer amidas de fórmula general (I).

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por (a) tratamiento de los ácidos (1) con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF, y en un solvente tal como, a título enunciativo no taxativo, diclorometano, a temperatura ambiente para proveer el correspondiente cloruro ácido (3), y (b) reacción del cloruro ácido (3) con las aminas (2) en presencia de una base tal como, a título enunciativo no taxativo, trietilamina, en un solvente tal como, a título enunciativo no taxativo, diclorometano, a temperatura ambiente.

Esquema 1

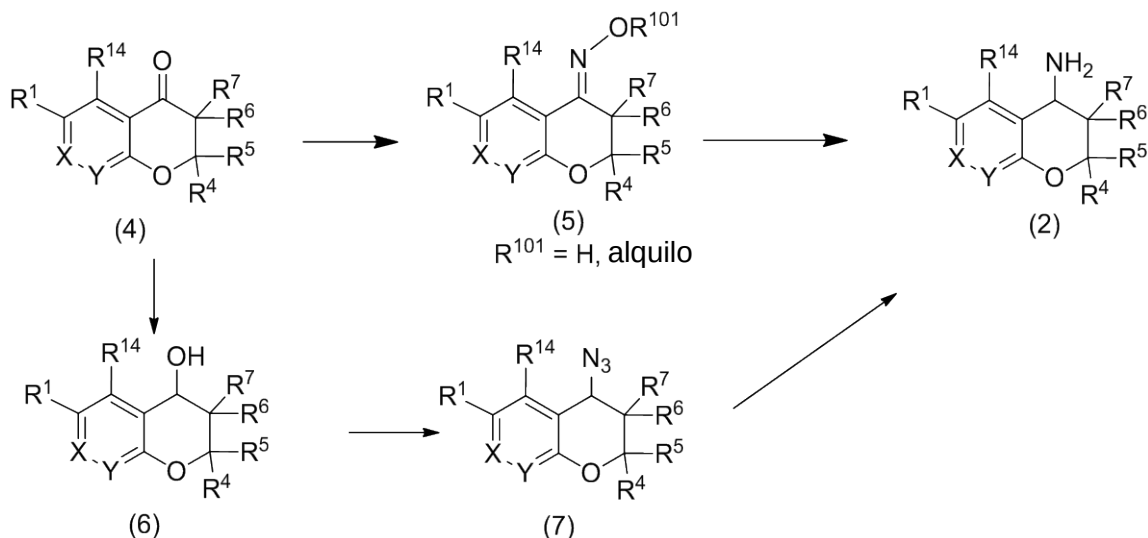


Las aminas requeridas de fórmula (2) pueden prepararse por cualquiera de los diferentes métodos e intermediarios de síntesis seleccionados por una persona con experiencia ordinaria en el arte como se ilustra en los Esquemas 2-5. Las aminas racémicas de fórmula general (2) pueden prepararse a partir de las correspondientes cromanonas como se muestra en el Esquema 2. Las cromanonas (4) pueden tratarse con hidroxilaminas o alcoxilaminas tales como metoxiamina para proveer oximas de fórmula (5). El grupo de oxima de (5) puede reducirse usando metodologías conocidas por una persona con experiencia en el arte, por ejemplo, por hidrogenólisis en presencia de hidrógeno y un catalizador tal como, a título enunciativo no taxativo, platino sobre carbono, o níquel Raney, u óxido de platino (IV), para proveer las aminas de la fórmula general (2).

Como alternativa, las cromanonas (4) pueden tratarse con un agente reductor tal como, a título enunciativo no taxativo, borohidruro de sodio, para proveer alcoholes (6). Los alcoholes (6) pueden convertirse a azidas de fórmula general (7) por activación con un agente sulfonilante tal como, a título enunciativo no taxativo, anhídrido metanosulfónico, seguido por desplazamiento con una fuente de azida nucleofílica tal como, a título enunciativo no taxativo, tetrabutylamonio azida. Como alternativa, los alcoholes (6) pueden tratarse con difenilfosforil azida en presencia de una base tal como, a título enunciativo no taxativo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proveer azidas (7). Las aminas (2) pueden prepararse

por reducción de azidas (7) por tratamiento con un agente de fosfina tal como, a título enunciativo no taxativo trifenilfosfina con un cosolvente orgánico miscible con agua apropiado tal como, a título enunciativo no taxativo, THF.

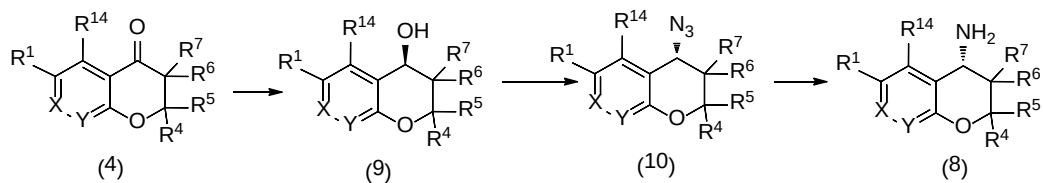
Esquema 2



Las aminas quirales pueden prepararse usando métodos de síntesis como se detalla en los Esquemas 3 y 4. Las aminas quirales de fórmula (8), (15) y (16) pueden convertirse en los compuestos blanco descritos presente usando métodos de síntesis como se describe en el Esquema 1.

Las cromanonas (4) pueden tratarse con fuentes de hidruro quiral conocidas para aquellas personas con experiencia en el arte (Corey, E.J. y col. *J.Org. Chem.* 1988, 53, 2861; Kawanami, S. y col. *Tetrahedron* 2003, 59, 8411; Corey, E.J. y col. *Tetrahedron Asymm.* 2002, 13, 1347) para proveer alcoholes quirales de fórmula general (9). Los alcoholes (9) pueden convertirse a azidas de fórmula (10) y posteriormente a aminas (8), por empleo de reactivos y condiciones de reacción como se describe en el Esquema 2.

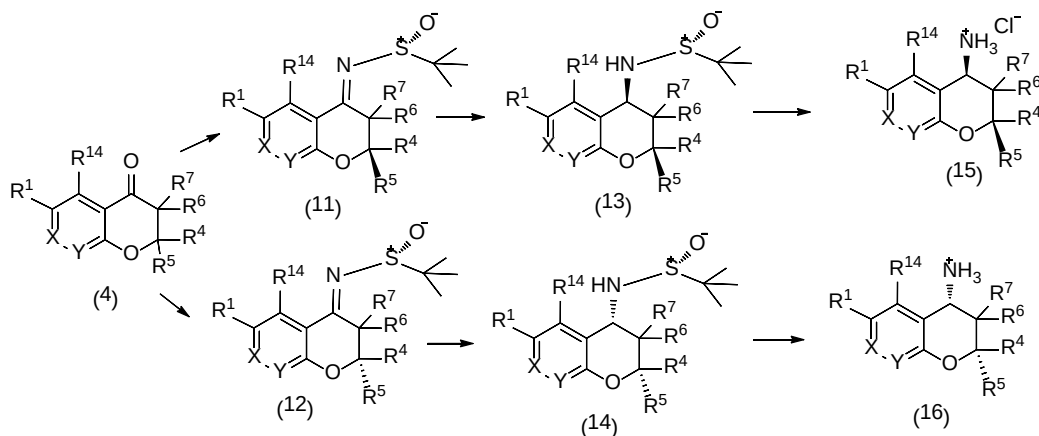
Esquema 3



Como alternativa, las sales clorhidrato de las aminas quirales pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito por Ellman y colegas (Tanuwidjaja, J.; Ellman, J.A. y col. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 626) como se ilustra en el Esquema 4. Las cromanonas (4) pueden condensarse con una sulfonamida quiral tal como tert-butanosulfonamida en presencia de un ácido de Lewis tal como etóxido de titanio (IV) para proveer intermediarios N-sulfinil imina (11) y (12). La mezcla diastereomérica de (11) y (12) puede separarse por cromatografía. Los respectivos intermediarios N-sulfinil imina (11) y (12) pueden

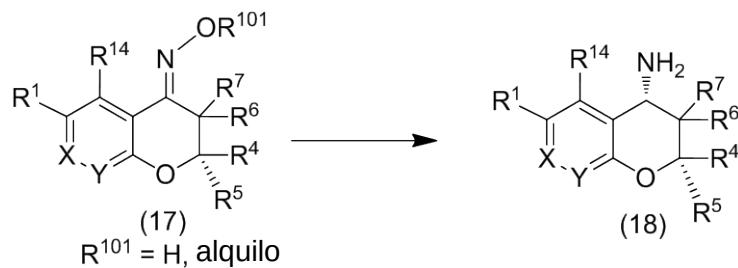
ser sometidos a una reducción posterior con reactivos tales como borohidruro de sodio para proveer sulfonamidas de fórmula general (13) y (14). El tratamiento de las sulfonamidas (13) y (14) con HCl o cloruro de acetilo y metanol provee las sales clorhidrato de aminas (15) y (16).

Esquema 4



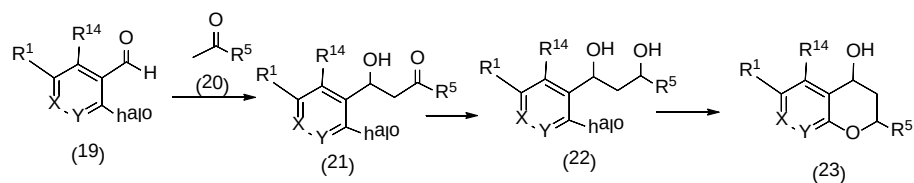
La hidrogenólisis estereoselectiva de oximas de fórmula (17) en donde R^5 es G^{2A} puede lograrse en presencia de un agente reductor tal como platino sobre carbono u óxido de platino (IV)/ácido acético, como se ilustra en el Esquema 5. La reducción provee selectivamente un enantiómero de fórmula (18).

Esquema 5



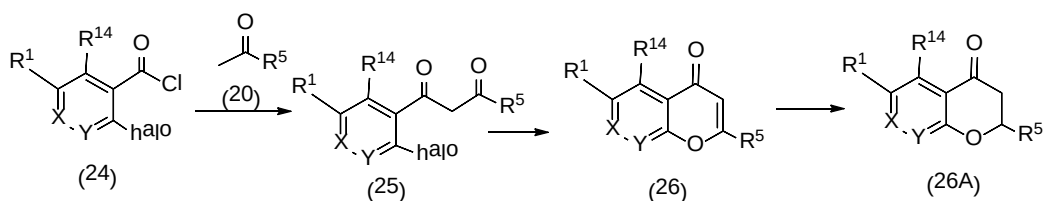
Los alcoholes de fórmula general (6) y (9) en donde R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, y R^5 es alquilo o G^{2A} , pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6. Las etanonas de fórmula general (20) pueden tratarse con bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente tal como THF a aproximadamente $-78^\circ C$, seguido por tratamiento con aldehídos de fórmula (19), para proveer hidroxicetonas de fórmula (21). La reducción de (21) con un agente reductor tal como, a título enunciativo no taxativo, borohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un agente complejante tal como dietilmetoxiborano, provee los dioles de fórmula (22). La ciclación de los dioles (22) puede lograrse en presencia de DBU a temperatura elevada (por ejemplo entre aproximadamente $60^\circ C$ y aproximadamente $90^\circ C$). Los isómeros cis y trans pueden obtenerse por medio de cromatografía en columna de (23).

Esquema 6



Las cromanonas (4) en donde R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, y R^5 es alquilo o G^{2A} , pueden prepararse como se muestra en el Esquema 7. Las etanonas de fórmula general (20) pueden hacerse reaccionar con bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente tal como THF a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido por tratamiento con cloruros ácidos de fórmula (24), para proveer los intermediarios de fórmula (25). La ciclación de (25) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como, a título enunciativo no taxativo, DMF, a temperatura elevada (por ejemplo entre aproximadamente $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^{\circ}\text{C}$) provee cromenonas (26). La transformación de las cromenonas (26) a las cromanonas (26A) puede lograrse por a) reducción de (26) con un agente reductor adecuado para proveer el correspondiente cromanol (23), y b) oxidar el cromanol con un oxidante tal como, a título enunciativo no taxativo, reactivo de Jones.

Esquema 7

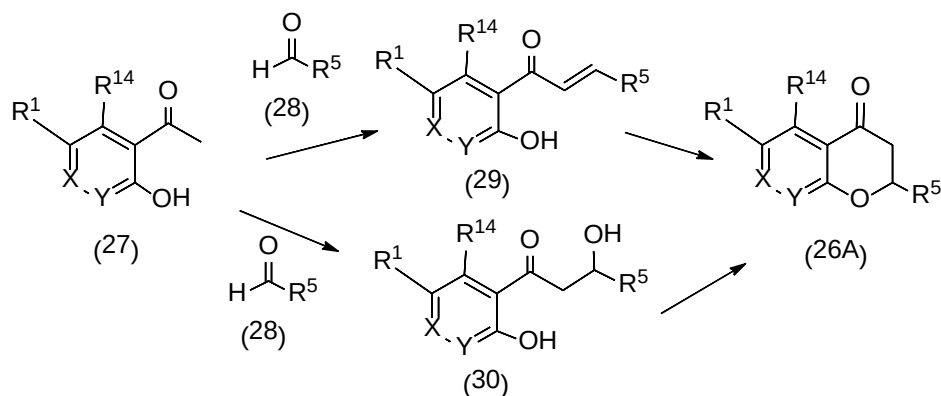


Las

cromanonas (4) en donde R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, y R^5 es alquilo o G^{2A} , pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8. Las hidroxietanonas (27) pueden tratarse con aldehídos (28) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio para proveer el intermediario (29). La ciclación de (29) a (26A) puede lograrse por tratamiento con HCl concentrado a temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

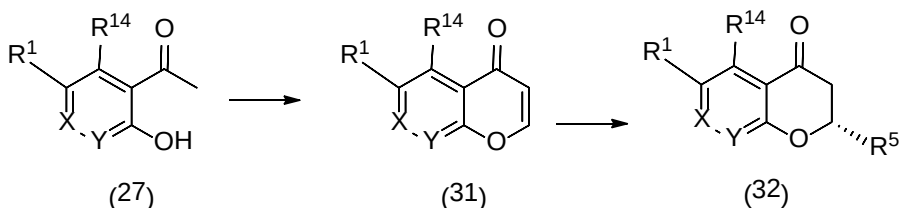
Como alternativa, las cromanonas (26A) pueden prepararse a partir del a) tratamiento de hidroxietanonas (27) con diisopropilamida de litio y aldehídos (28) para proveer el intermediario (30), y b) ciclación de (30) en presencia de anhídrido trifluoroacético y DBU.

Esquema 8



Las cromamonas quirales (32) en donde R⁵ es arilo o heteroarilo pueden prepararse como se muestra en el Esquema 9. Las hidroxietanonas (27) pueden tratarse con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina a temperatura elevada (entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 120 °C) o bajo irradiación con microondas para proveer cromenonas (31). El tratamiento de (31) con arilo o ácido heteroaril borónico (o ésteres del mismo) en presencia de (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol, y un catalizador tal como bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio provee las cromanonas quirales (32).

Esquema 9



Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada paso individual pueden variar dependiendo de los reactivos que se empleen en particular y de los sustituyentes presentes en los reactivos que se usen. A menos que se indique lo contrario, aquellos con experiencia en la técnica han de poder seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen en la sección de ejemplos de síntesis. Las reacciones pueden llevarse a cabo además de manera convencional, por ejemplo, eliminando el solvente del residuo y realizando una purificación adicional, de acuerdo con metodologías conocidas en general en la técnica, tales como, a título enunciativo no taxativo, la cristalización, la destilación, la extracción, la trituración y la cromatografía. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y los reactivos se hallan disponibles comercialmente o pueden ser preparados por aquellos con experiencia en la técnica a partir de materiales disponibles, usando los métodos que se describen en la literatura química.

El alcance de la invención incluye los experimentos de rutina, que incluyen la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, de los reactivos y de la secuencia de la vía de síntesis, la

protección de toda funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto apropiado en la secuencia de la reacción del método. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores apropiados, así como los métodos para desprotegerlos, son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, y pueden hallarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo usando métodos análogos a los que se detallan en los esquemas de síntesis descritos con anterioridad y en los ejemplos específicos.

De no hallarse disponibles comercialmente, los materiales de partida pueden prepararse con procedimientos que pueden seleccionarse entre procedimientos convencionales de química orgánica, procedimientos análogos a procedimientos conocidos para sintetizar compuestos similares desde el punto de vista estructural o procedimientos análogos a los que se representan en los esquemas descritos con anterioridad o a los procedimientos que se describen en la sección de síntesis de los ejemplos.

Cuando es necesaria una forma ópticamente activa de un compuesto, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos que se describen en la presente documentación con un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de un paso de reacción apropiado), o por medio de la resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o de uno de sus intermediarios, usando un procedimiento convencional (tal como la separación cromatográfica, la recristalización o la resolución enzimática).

De manera similar, cuando es necesario un isómero geométrico puro de un compuesto, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos o intermediarios del compuesto, de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como la separación cromatográfica.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. La frase “composición farmacéutica” se refiere a una composición que es adecuada para su administración para uso médico o veterinario.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, se pueden administrar a los sujetos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica

(como polvo, ungüento o gotas), por vía bucal o como atomizado oral o nasal. El término “por vía parenteral”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, a título enunciativo no taxativo, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, a título enunciativo no taxativo, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como, a título enunciativo no taxativo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como, a título enunciativo no taxativo, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como, a título enunciativo no taxativo, aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, a título enunciativo no taxativo, oleato de etilo y laurato de etilo; agar-agar; agentes amortiguadores de pH, tales como, a título enunciativo no taxativo, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones amortiguadoras de pH con fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como, a título enunciativo no taxativo, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio. De acuerdo con el juicio de quien realice la fórmula en la composición, también pueden haber presentes agentes colorantes, agentes de despegue, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas aceptables para uso farmacéutico así como polvos estériles para reconstituir y dar soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol etcétera), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de éstos. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir

agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. Se puede conseguir una absorción prolongada del farmacéutico en forma inyectable aproximadamente incluyendo agentes, que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, es deseable demorar la absorción del fármaco desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción demorada de un fármaco administrado por vía parenteral se puede llevar a cabo por medio de la disolución o la dispersión del fármaco en un vehículo oleoso.

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

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

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En ciertas formas de realización, las formas de dosificación sólidas pueden contener entre 1% y 95% (peso en peso) de un compuesto de Fórmula (I). En ciertas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) puede estar presente en la forma de dosificación sólida en un rango de entre 5% y 70% (peso en peso). En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un vehículo inerte o un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y

mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación oral. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, donde dicho envase contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación oral puede ser una misma cápsula, tableta, cápsula sellada, o pastilla, o la misma puede ser un número apropiado de cualquiera de estos en forma de envase. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unidad se puede variar o ajustar entre 0,1 mg y 1000 mg, entre 1 mg y 100 mg, o entre 1% y 95% (peso en peso) de una dosis unidad, de acuerdo a la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos.

La dosis a administrar a un sujeto se puede determinar mediante la eficacia del compuesto particular que se emplea y la condición del sujeto, como así también el peso corporal o el área superficial a tratar. El tamaño de la dosis también se puede determinar mediante la existencia, naturaleza, y extensión de cualquier efecto colateral adverso que acompañe la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto a ser administrada en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles plasmáticos circulantes del compuesto, las toxicidades del compuesto, y/o la progresión de la enfermedad, etc.

Para su administración, los compuestos se pueden administrar a una tasa determinada por factores que pueden incluir, a título enunciativo no taxativo, la LD₅₀ del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, fármacos contraindicadas, y los efectos colaterales del compuesto a diferentes concentraciones, según la masa y salud global del sujeto. La administración se puede llevar a cabo mediante dosis individuales o divididas.

Los compuestos que se utilizan en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a una dosificación inicial de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg por día. En ciertas formas de realización, el rango de dosis diaria es de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requerimientos del sujeto, la severidad de la condición que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de las habilidades del practicante. El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones pequeñas, que son menores que la dosis optima del compuesto. Posteriormente, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo teniendo en cuenta las circunstancias. Para mayor conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día si así se desea.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, de las grageas, de las cápsulas, de las píldoras y de los gránulos pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, éstos pueden contener agentes opacantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden hallarse en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados con anterioridad.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitan, y mezclas de éstos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen ésteres de sorbitol y de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de éstos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos con vehículos no irritantes apropiados o con vehículos tales como la manteca de cacao o el polietilenglicol, o con una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal, y que por lo tanto, se funda en el recto o en la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

Los compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas en general pueden obtenerse a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier

lípidos no tóxicos, aceptables para aplicaciones fisiológicas y metabolizables, capaces de formar liposomas. Las formas de composiciones en liposomas de la presente invención pueden contener, además de un compuesto de la invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, etcétera. Los ejemplos de lípidos incluyen, a título enunciativo no taxativo, fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas), usadas juntas o en forma separada.

Los métodos para formar liposomas han sido descritos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq.*

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto descrito en la presente incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con los preservantes, con los amortiguadores o con los propelentes que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones.

Métodos de uso

Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier ruta de administración a un sujeto para el tratamiento o prevención de la fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren's (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo (EOCF).

El término “administrar” se refiere al método de poner en contacto un compuesto con el sujeto. Por lo tanto, los compuestos pueden administrarse por inyección, es decir, de manera intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parental, o intraperitoneal. Además, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse transdérmicamente, tópicamente y por medio de implantación. En determinadas formas de realización, los compuestos y composiciones de los mismos pueden administrarse oralmente. Los compuestos también pueden administrarse por vía rectal, bucal, intravaginal, ocular o por insuflación. Los trastornos y condiciones moduladas por CFTR pueden tratarse de manera profiláctica, aguda, y crónica usando compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones de los mismos, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, a pesar de que otros mamíferos también pueden beneficiarse con la administración de compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones de los mismos como se detalla anteriormente en la presente.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de CFTR. Por lo tanto, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o aliviar la severidad o progresión de una enfermedad, trastorno, o una condición en donde está involucrada la hiperactividad o inactividad de CFTR. En consecuencia, la invención provee un método para tratar la fibrosis quística, insuficiencia

pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo (EOCF) en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al mencionado sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), o (I-j) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una forma de realización preferida del mismo como se detalla precedentemente, con o sin un transportador farmacéuticamente aceptable. Particularmente, el método es para el tratamiento o prevención de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es producida por una mutación de Clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

Una forma de realización está dirigida a un compuesto de la invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina.

Una forma de realización está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), o (I-j) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo (EOCF). En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización particular, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de fibrosis quística diferente de un compuesto de la invención. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

Los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse como el agente activo solo o pueden coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que incluyen otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o similar y que se sabe que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. Los presentes compuestos pueden coadministrarse a un sujeto. El término “coadministrarse” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto por combinación en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto la coadministración involucra la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto al mismo tiempo o diferente.

Los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar a una enfermedad mediada por CFTR, en donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, a título enunciativo no taxativo, antibióticos (por ejemplo, aminoglicósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacina, y azitromicina), espectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa, y denufosol), suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina, y pancrelipasa), bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC), moduladores de CFTR (por ejemplo, potenciadores de CFTR, correctores de CFTR), y amplificadores de CFTR. En una forma de realización, la enfermedad mediada por CFTR es la fibrosis quística. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o dos moduladores de CFTR y un amplificador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador, uno o más correctores, y un amplificador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o más moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un modulador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con dos moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con tres moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y dos correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un corrector. En una forma de realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores incluyen, a título enunciativo no taxativo, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293 y *N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-

il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida. Los ejemplos de potenciadores también se describen en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, and WO2013038390; y las Solicitudes de los EE.UU. 14/271.080 y 14/451.619.

En una forma de realización, el potenciador se puede seleccionar entre el grupo que consiste en
Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*tert*-butil-5-hidroxifenilo)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida);
CTP-656;
NVS-QBW251;
FD1860293;
2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida
2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometilo)benzamido)-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
2-(1-(hidroximetil)ciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-5-(trifluorometilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5-tert-butil-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-5-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-cloro-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;

4-bromo-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoilo)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazol-3-ácido carboxílico (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-amida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-(3-metoxipropilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-(2-etoxietilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-[(2*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[(2*R*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoilo)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)carbamoyl]pirazol-1-il]metilo;

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)carbamoyl]pirazol-1-il]metilo;

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-ilo)-4-(1,4-dioxan-2-ilo)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-[[*(2S)*-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]- 4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;y

2-[[*(2S)*-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida.

Los ejemplos no limitativos de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(*2R*)-2,3-dihidroxi-propil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-1*H*-indol-5-il}ciclopropan-carboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2665, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, y FD2035659. Algunos ejemplos de correctores son se incluyen también en algunas publicaciones: US20140274933 y WO2014160478; y la Solicitud US 62/073586.

En una forma de realización, el/los corrector/es se puede seleccionar entre el grupo que consiste en

Lumacaftor (VX-809);

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(*2R*)-2,3-dihidroxi-propil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-1*H*-indol-5-il}ciclopropan-carboxamida (VX-661);

VX-983;

GLPG2665;

VX-152;

VX-440;

FDL169

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR potencian el efecto de moduladores conocidos de CFTR, tales como potenciadores y correctores. Un ejemplo de un amplificador de CFTR es PTI130. Los ejemplos de amplificadores también se describen en las publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueante del canal de sodio epitelial (ENaC) directamente por bloqueo del canal o indirectamente por modulación de proteasas que llevan a un aumento en la actividad de ENaC (por ejemplo, serinproteasas, proteasas activadoras de canal). Los Ejemplos de dichos agentes incluyen camostat (un inhibidor de la proteasa similar a tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amiloride, y VX-371. Los agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueante del canal de sodio epitelial (ENaC) pueden encontrarse, por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO2009074575 y la Patente de los EE.UU. No. US8999976.

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

Esta invención también está dirigida a conjuntos de componentes que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención también está dirigida a métodos para usar los compuestos, sales, composiciones, y/o conjuntos de componentes de la invención para, con o sin uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, modular la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y tratar una enfermedad que puede tratarse por modulación de la proteína Reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (que incluye fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo).

Esta invención también está dirigida al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención en la preparación de un medicamento. El medicamento opcionalmente puede comprender uno o más agentes

terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, el medicamento es útil para tratar la fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo. En una forma de realización particular, el medicamento es para usar en el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

Esta invención también está dirigida al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva crónica del flujo aéreo. El medicamento opcionalmente puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización particular, la invención está dirigida al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V, y/o VI.

Otros beneficios de la invención de los inventores resultarán evidentes para la persona con experiencia en el arte a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

Los siguientes Ejemplos pueden usarse con propósitos ilustrativos y no deben considerarse como que limitan el alcance de la invención.

Ejemplos

Procedimientos generales de purificación en fase reversa general:

Método LC/MS preparativo TFA1

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100Å AXIA (50mm × 21,2mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,5 min 5% A, 0,5-6,5 min gradiente lineal 5-100% A, 6,5-8,5 min 100% A, 8,5-9,0 min gradiente lineal 100-5% A, 9,0-10 min 5% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Método de LC/MS preparativa TFA2

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100Å AXIA (30mm × 75mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 50 ml/min (0-1,0 min 5% A, 1,0-8,5 min gradiente lineal 5-100% A, 8,5-11,5 min

100% A, 11,5-12,0 min gradiente lineal 95-5% A). Las muestras se inyectaron en 1,5 ml de DMSO:MeOH (1:1). Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: bomba preparativa Waters LC4000; detector de arreglo de diodos Waters 996; automuestreador Waters 717+; módulo Waters SAT/IN, detector de dispersión de luz evaporativo Alltech Varex III; caja interfase Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones Gilson FC204. El sistema se controló usando el programa de computación Waters Millennium32, automatizado con el uso de una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott para el control del recolector de fracciones y seguimiento de las fracciones. Las fracciones se recolectaron en base a un umbral de señal en UV y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente por espectrometría de masas con análisis por inyección en flujo usando ionización APCI positiva en un Finnigan Navigator usando 70:30 MeOH:10 mM NH₄OH (acuoso) con una tasa de flujo de 0,8 ml/min. Se adquirió el espectro de masas de la inyección en bucle usando un Finnigan Navigator ejecutando un programa de computación Navigator 1.8 y un manipulador de líquido Gilson 215 para la inyección de las fracciones controlado por una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott.

Método de LC/MS Preparativa TFA4

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100Å AXIA (50 mm × 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,1 min 5% A, 0,1-0,5 min gradiente lineal 5-30% A, 0,5-6,5 min gradiente lineal 30-70% A, 6,5-7,0 min gradiente lineal 70-100% A, 7,0-8,5 min 100% A, 8,5-9,0 min gradiente lineal 100-5% A, 9,0-10 min 5% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Método de LC/MS Preparativa TFA6

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100Å AXIA (50mm × 21,2mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,5 min 15% A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 15-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 7,0-8,9 min 100% A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-15% A, 9,1-10 min 15% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas

Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Método de LC/MS Preparativa TFA8

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA (50 mm $\times$ 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,5 min 35% A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 35-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-35% A, 9,1-10 min 35% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Método de LC/MS Preparativa AA2

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA (30mm $\times$ 75mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 10 mM en agua (B), con una tasa de flujo de 50 ml/min (0-1,0 min 5% A, 1,0-8,5 min gradiente lineal 5-100% A, 8,5-11,5 min 100% A, 11,5-12,0 min gradiente lineal 95-5% A). Las muestras se inyectaron en 1,5 ml DMSO:MeOH (1:1). Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: bomba preparativa Waters LC4000; detector de arreglo de diodos Waters 996; automuestreador Waters 717+; módulo Waters SAT/IN, detector de dispersión de luz evaporativo Alltech Varex III; caja interfase Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones Gilson FC204. El sistema se controló usando el programa de computación Waters Millennium32, automatizado usando una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott para el control del recolector de fracciones y el seguimiento de las fracciones. Las fracciones se recolectaron en base a un umbral de señal en UV y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente por espectrometría de masas por análisis por inyección en flujo usando ionización APCI positiva en un Finnigan Navigator usando 70:30 MeOH:10 mM NH_4OH (aq) con una tasa de flujo de 0,8 ml/min. Se adquirieron los espectros de masas de inyección en bucle usando un Finnigan Navigator ejecutando el programa de computación Navigator 1.8 y un manipulador de líquido Gilson 215 para la inyección de las fracciones controlado por una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott.

Método de LC/MS Preparativa AA7

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (50mm $\times$ 21,2mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,5 min 25% A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 25-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-25% A, 9,1-10 min 25% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Método de LC/MS Preparativa AA8

Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (50 mm $\times$ 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 0,1% en agua (B), con una tasa de flujo de 30 ml/min (0-0,5 min 35% A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 35-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-35% A, 9,1-10 min 35% A). Se inyectó un volumen de muestra de 1,0 ml directamente de la corriente del reactor de flujo al sistema de HPLC. Se usó un sistema de purificación convencional, que consiste en los siguientes módulos: Bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja interfase Gilson 506C; recolector de fracciones Gilson FC204; separador activo Agilent G1968D; espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló por medio de una combinación del programa de computación Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada de escritura propia usando Microsoft Visual Basic 6.0.

Ejemplo 1

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

A una solución del Ejemplo 6 (25 mg, 0,047 mmol) en tetrahidrofurano (233 μ L) se agregó hidróxido de litio hidratado (233 μ L de una solución en agua 0,8 M). La mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 16 horas a temperatura ambiente, y luego se agregó más hidróxido de litio hidratado (233 μ L de una solución 0,8 M). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente, se acidificó por medio de la adición de HCl 6 M (0,040 mL) y la mezcla bifásica resultante se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice de 4g y se eluyó con acetato de etilo/heptanos 30 % a lo largo de 15 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,48 (t, J =

7,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,49 (td, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,58 (ddd, J = 13,3, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,09 (q, J = 2,8 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 2

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

A una solución del Ejemplo 5E (35 mg, 0,065 mmol) en tetrahidrofurano (326 µL) se agregó hidróxido de litio hidratado (326 µL de una solución 0,8 M). La mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 16 horas a temperatura ambiente, y luego se agregó más hidróxido de litio hidratado (326 µL de una solución 0,8 M). La reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente, se acidificó por medio de la adición de HCl 6 M (0,050 mL) y la mezcla bifásica resultante se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice de 4g y se eluyó con acetato de etilo/heptanos 30 % a lo largo de 15 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 5,5, 2,8 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (dt, J = 14,4, 2,5 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J = 14,4, 11,4, 4,5 Hz, 1H), 1,70 (q, J = 3,7 Hz, 2H), 1,09 (q, J = 3,7 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2R,4R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (CAS 68015-98-5) (120 mg, 0,496 mmol) en DMF (1239 µL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (245 mg, 0,644 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxicroman-4-amina (156 mg, 0,496 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (276 µL, 1,982 mmol). Luego de 45 minutos, la mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se eliminó la fase acuosa. El aceite resultante se trituró con agua y se filtró para dar 283 mg de un sólido blanco. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50% para dar 189 mg de una mezcla de los dos diastereómeros. La mezcla se sometió a cromatografía en fluido supercrítico preparativa configurada para mantener una contrapresión a 100 bar usando un CHIRALPAK IA®, 21 × 250 mm, 5 micrones, con la muestra a una concentración de 20 mg/mL en metanol usando metanol en CO₂ 16 % a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto con un

tiempo de retención de 7,2 minutos para dar el compuesto del título (111 mg, 0,206 mmol, 41,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 1,4 Hz, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,10 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 12,9, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,37 (ddd, J = 8,4, 5,8, 2,8 Hz, 1H), 1,05 (dtdd, J = 12,7, 9,6, 6,4, 3,3 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 402 (M+H)⁺. La estereoquímica absoluta se asignó por análisis de difracción de rayos X.

Ejemplo 4

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2S,4S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (120 mg, 0,496 mmol) en DMF (1239 µL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (245 mg, 0,644 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxicroman-4-amina (156 mg, 0,496 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (276 µL, 1,982 mmol). Luego de 45 minutos, la mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se eliminó la fase acuosa, el aceite resultante se trituró con agua y se filtró para dar 283 mg de un sólido blanco. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50% para dar 189 mg de una mezcla de los dos diasterómeros. La mezcla se sometió a cromatografía en fluido supercrítico preparativa configurada para mantener una contrapresión a 100 bar usando un CHIRALPAK® IA, 21 × 250 mm, 5 micrones, con la muestra a una concentración de 20 mg/mL en metanol usando 16% metanol en CO₂ a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto con un tiempo de retención de 4,5 minutos para dar el compuesto del título (106 mg, 0,196 mmol, 39,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 1,4 Hz, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,10 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 12,9, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,37 (ddd, J = 8,4, 5,8, 2,8 Hz, 1H), 1,05 (dtdd, J = 12,7, 9,6, 6,4, 3,3 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 5A

7-metoxi-4H-cromen-4-ona

Se calentó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,0 mL, 7,53 mmol) y 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (1,251 g, 7,53 mmol) en el microondas a 115 °C durante 15 segundos para dar una solución roja que solidificó luego de enfriar. El sólido se trituró con heptano para dar el intermediario enamina como cristales rojos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,96 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 2H), 6,37 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). La enamina se disolvió en diclorometano (40 mL) y se trató con HCl (4 mL) a reflujo durante una hora. La fase acuosa se retiró y se extrajo con 3 x 40mL de diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,854 g, 4,85 mmol, 64,4 % de rendimiento) como cristales color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 177 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

(R)- 3-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 4 mL cargado con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (9,44 mg, 0,028 mmol), (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (6,96 mg, 0,034 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (27,8 mg, 0,170 mmol), y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (204 mg, 1,135 mmol) se agitó en dicloroetano (1,0 mL) durante 5 minutos, y se observó un color amarillo pálido. A esta suspensión se agregó el Ejemplo 5A (100 mg, 0,568 mmol) y agua (0,051 mL, 2,84 mmol) y las paredes del vial se lavaron con más dicloroetano (1,0 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con diclorometano y luego acetato de etilo. El solvente se eliminó y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 12g con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (133 mg, 0,426 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,77 (dd, J = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 16,8, 13,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 16,8, 3,0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 5C

(R)- 3-(7-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 5B (100 mg, 0,320 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (29,4 mg, 0,352 mmol) se agitaron en piridina (640 µL) a 60 °C durante la noche. Se agregó otro 0,3 equivalente (7 mg) de amina y se calentó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de amonio acuoso saturado en forma

secuencial. El solvente se eliminó y el material crudo se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 12 g eluyendo con acetato de etilo/heptanos 5-20 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (107 mg, 0,313 mmol) como un aceite color rosado claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 17,2, 3,1 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 17,1, 12,5 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 342,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5D

3-((2*R*)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 5C (50 mg, 0,146 mmol) y metanol (10 mL) se agregaron a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (150 mg, 1,150 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 16 horas a 30 psi de gas hidrógeno y a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el solvente se eliminó. El residuo (44 mg) se disolvió en metil-*tert*-butiléter. Se agregó HCl (4,0 M en dioxano, 0,3 mL) por goteo, y la suspensión resultante se filtró para dar la sal clorhidrato del compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (s, 6H), 8,06 (dt, J = 6,1, 1,8 Hz, 2H), 7,97 (ddd, J = 9,2, 3,1, 1,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,7, 6,3, 2,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 11,8, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,61 (ddd, J = 13,1, 6,5, 1,9 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J = 15,0, 11,9, 5,0 Hz, 1H), 2,08 (dt, J = 13,0, 11,4 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 297,1 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^-$.

Ejemplo 5E

3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

A una suspensión del producto del Ejemplo 5D (90mg, 0,257mmol) en 1,3 mL de diclorometano se agregó N,N-diisopropiletilamina (135 μL , 0,772 mmol). Después de haberse disuelto, se agregó una solución de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarbonilo (preparada como se describe en el Ejemplo 8D) (84 mg, 0,322mmol) en 1 mL de diclorometano por goteo a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 5 mL de metil-*tert*-butiléter y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Luego de agitar durante 10 minutos, la fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó dos veces más con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 40 g con metil-*tert*-butiléter/heptanos 10-20 % a lo largo de 3 minutos y luego metil-*tert*-butiléter /heptanos 20 % durante 17 minutos y luego un gradiente de

metil-*tert*-butiléter /heptanos 20-30 % a lo largo de 10 minutos para dar el compuesto del título como el primer isómero en eluir y el Ejemplo 6 como el segundo isómero en eluir. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,52 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,81 (dd, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,31 (dt, *J* = 14,3, 2,5 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,4, 11,5, 4,6 Hz, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 2H), 1,10 - 1,05 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 536,1 (M-H)⁻. Estereoquímica relativa confirmada por el análisis H RMN NOE.

Ejemplo 6

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir de la cromatografía en columna descrita en el Ejemplo 5E. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 11,3, 1,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 13,3, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,86 - 1,62 (m, 3H), 1,11 - 1,03 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 536,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título (36 mg, 0,067 mmol, 21,76 % de rendimiento) se recogió como el primer isómero en eluir de la separación de los dos isómeros como se describe en el Ejemplo 8D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,05 (dt, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J* = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,32 (dt, *J* = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 14,4, 11,3, 4,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 8A

(*R*)- 3-(4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 20 mL se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (56,9 mg, 0,171 mmol), (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (41,9 mg, 0,205 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (167 mg, 1,026 mmol), y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (1231 mg, 6,84 mmol). La reacción se agitó en dicloroetano (5 mL) durante 5 minutos, y se observó un color amarillo pálido. A esta suspensión se agregó 4H-cromen-4-ona (CAS 11013-97-1) (500 mg, 3,42 mmol) y agua (0,308 mL, 17,11 mmol) y las paredes del vial se lavaron con más dicloroetano (5 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución roja. El solvente se eliminó y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 40g con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50 % a lo largo de 40 minutos para dar el compuesto del título (329 mg, 1,165 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 16,8, 13,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,8, 3,0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 300 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 8B

(R)- 3-(4-(hidroxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 8A (200 mg, 0,708 mmol) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (59,1 mg, 0,850 mmol) y acetato de sodio (69,7 mg, 0,850 mmol) en etanol (3542 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El material crudo se lavó con agua (2x2mL) y se secó bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (210 mg, 0,706 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 7,7, 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 17,0, 3,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 17,0, 11,8 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 298 (M+H)⁺.

Ejemplo 8C

3-((2R)-4-aminocroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 8B (100 mg, 0,336 mmol) y metanol (10 ml) se agregaron a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (350 mg, 2,68 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 16 horas a 30 psi de H₂ a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg, 0,332mmol, 99% de rendimiento) como un polvo color tostado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (ddt, J = 7,8, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddt, J = 7,1, 3,4, 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1,5H), 7,33 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 0,5H), 7,12 (dtd, J = 13,9, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 1,5H), 6,78 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 0,5H), 5,41 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 0,5H), 5,29 (dd, J =

11,6, 2,1 Hz, 0,5H), 4,17 (dd, $J = 11,2, 5,8$ Hz, 0,5H), 3,95 (t, $J = 3,8$ Hz, 0,5H), 3,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,36 (ddd, $J = 13,1, 5,7, 2,1$ Hz, 1H), 2,09 – 2,05 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H)

Ejemplo 8D

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (75 mg, 0,310 mmol) en diclorometano (774 μ L) se agregó un cuarto de una solución de dicloruro de oxalilo (108 μ L, 1,239 mmol) en 200 μ L de diclorometano seguido por 1 gota de DMF. La reacción burbujeó enérgicamente. El resto de la solución de cloruro de oxalilo se agregó por goteo. La reacción se agitó durante 30 minutos, y el solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se lavó con 2 x 0,5mL de diclorometano, secando bajo una corriente de nitrógeno. Este residuo se colocó en diclorometano (774 μ L) y se agregó a una mezcla del producto del Ejemplo 8C (88 mg, 0,310 mmol) y trietilamina (129 μ L, 0,929 mmol) en diclorometano (774 μ L). Luego de 15 minutos, la mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se concentró, y el aceite resultante se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100 % para dar 137 mg de una mezcla de los dos diastéromeros. La mezcla de diastéromeros se sometió a cromatografía nuevamente usando MTBE/heptanos 30 % para dar el Ejemplo 7 como el primer isómero en eluir y el compuesto del título como el segundo isómero en eluir (36 mg, 0,066 mmol, 21,30 % de rendimiento) como una espuma transparente. ^1H RMN (501 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 5,50 (td, $J = 10,6, 10,1, 6,2$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 11,6, 1,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,52 (ddd, $J = 13,2, 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 1,82 (dt, $J = 13,2, 11,3$ Hz, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,62 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 9

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

A una suspensión del Ejemplo 8D en tetrahidrofurano (164 μ L) y agua (82 μ L) se agregó hidróxido de litio (2,124 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 2 horas, se agregó más hidróxido de litio (2,209 mg, 0,092 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se detuvo con 10 gotas de HCl 1 M y este material crudo se sometió a cromatografía directamente usando un cartucho de gel de sílice de 4 g con un gradiente de acetato de etilo/heptano 5-100 % para dar el compuesto del título (15 mg, 0,030 mmol, 61,7 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06

(dt, $J = 7,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,1$, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 5,56 (dd, $J = 16,7$, 9,4 Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,59 (ddd, $J = 13,1$, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,12 - 1,08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 494 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 10

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

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1, utilizando el Ejemplo 7 en lugar del Ejemplo 6. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,08 (dt, $J = 7,8$, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 7,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 11,3$, 2,2 Hz, 1H), 2,35 (dt, $J = 14,3$, 2,6 Hz, 1H), 2,20 (ddd, $J = 14,0$, 11,2, 4,5 Hz, 1H), 1,71 (q, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,12 - 1,08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 494 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 11A

(*R*)- 3-(6-metil-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (51,9 mg, 0,156 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (38,3 mg, 0,187 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (153 mg, 0,937 mmol), ácido (3-(metoxicarbonilo) fenil)borónico (1124 mg, 6,24 mmol) y dicloroetano (10 mL) en un vial de 20 mL se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 6-metil-4H-cromen-4-ona (CAS 314041-54-8, MFCD00218598, 500 mg, 3,12 mmol) y agua (0,26 mL, 14 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-40 % para dar el compuesto del título (410 mg, 44,3 %). ¹H RMN (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (dt, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dt, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 12,9$, 2,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,42 (dd, $J = 16,8$, 13,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 16,8$, 3,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 297 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11B

(*R*)- 3-(4-(hidroxiimino)-6-metilcroman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 11A (390 mg, 1,316 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (183 mg, 2,63 mmol), acetato de sodio (216 mg, 2,63 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (393 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* = 17,1, 3,3 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 17,0, 11,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 11C

3-((2*R*)-4-amino-6-metilcroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 11B (390 mg, 1,253 mmol) se agregó a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (1,17 g) en un recipiente para presión de 100 mL. La mezcla se cargó con 30 psi de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en *tert*-butil-etiléter, y luego se agregó HCl en dioxano 4 M (2 ml) por goteo. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con *tert*-butil-metiléter, y se secó para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (355 mg, 1,063 mmol, 85 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 281 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 11D

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (332 mg, 1,372 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se agregaron algunas gotas de DMF, y luego se agregó por goteo dicloruro de oxalilo (0,290 ml, 3,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis por LC/MS con metanol como solvente mostró un pico de metiléster completo. El solvente se eliminó al vacío, el exceso de cloruro de oxalilo se eliminó en forma azeotrópica con dicloroetano, y el material crudo en CH₂Cl₂ (4 mL) se agregó al producto del Ejemplo 11C (340 mg, 1,143 mmol) y piridina (543 mg, 6,86 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó solución acuosa saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 40 g, y eluyendo con acetato de etilo en hexano 0-30 % dio el Ejemplo 12 como el primer isómero en eluir, y el compuesto del título como el segundo isómero en eluir (133 mg, 0,255 mmol, 22,30 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 2H), 7,05 – 6,92 (m, 2H), 6,88 – 6,72

(m, 2H), 5,53 – 5,29 (m, 2H), 5,19 (dd, $J = 11,5, 1,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (ddd, $J = 13,4, 5,9, 2,0$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,86 – 1,67 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 1,17 – 1,00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el primer isómero en eluir de la cromatografía descrita en el Ejemplo 11D (97 mg, 16,27 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,01 (ddd, $J = 7,1, 4,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,17 (ddd, $J = 14,4, 11,1, 4,7$ Hz, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

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

Una mezcla del Ejemplo 12 (96 mg, 0,184 mmol) y LiOH 2 M (2 mL) en metanol (6 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (2 mL), y el pH se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (83 mg, 89 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,01 (dt, $J = 7,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 14,4, 2,8$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (ddd, $J = 14,7, 11,1, 4,7$ Hz, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,14 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508(M+H)⁺.

Ejemplo 14

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

La mezcla del Ejemplo 11D (35 mg, 0,067 mmol) y LiOH 2 M (1 mL) en metanol (4 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (2 mL), y el pH se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (30 mg, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,05 (dt, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,49 (td, $J = 10,5, 9,8, 6,0$ Hz,

1H), 5,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 11,6, 1,8$ Hz, 1H), 2,59 (ddd, $J = 13,3, 5,9, 1,9$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

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

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1, utilizando el Ejemplo 17 en lugar del Ejemplo 6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 - 7,97 (m, 2H), 7,66 - 7,40 (m, 2H), 7,20 - 6,95 (m, 4H), 6,74 (t, $J = 3,4$ Hz, 2H), 5,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,93 (ddd, $J = 70,0, 8,8, 3,0$ Hz, 2H), 2,32 (dt, $J = 14,4, 2,6$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (ddd, $J = 14,9, 11,1, 4,7$ Hz, 1H), 1,70 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,08 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

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

La mezcla de 18E (130 mg, 0,249 mmol) y LiOH 2 M (1ml) en metanol (4 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas, el solvente se eliminó bajo presión y el residuo se disolvió en agua (2 mL), y se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1-2. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (114 mg, 90 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 25,7, 7,9$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,60 - 5,35 (m, 2H), 5,24 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,9, 5,9$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,09 (q, $J = 2,8$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título (290 mg, 26,5 % de rendimiento) se aisló como el primer isómero en eluir de la separación de los isómeros como se describe en el Ejemplo 18E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 2H), 6,75 (dd, $J = 6,2, 1,9$ Hz, 2H), 5,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,01 (dt, $J = 7,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 11,3, 2,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (ddd, $J = 14,2, 11,3, 4,6$ Hz, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 2H).); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 18A

La mezcla de 1-(2-hidroxi-4-metilfenil)etanona (2 ml, 14,12 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2,063 ml, 15,53 mmol) se calentó a 120 °C durante 2 horas, y luego se enfrió. El sólido anaranjado precipitado se filtró, se lavó con heptano, y se secó para dar el intermediario (E)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxi-4-metilfenil)prop-2-en-1-ona, que se disolvió en CH₂Cl₂ (120 mL) y se trató con HCl concentrado (15 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, y el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La fase acuosa se retiró y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se concentraron para dar un sólido crudo color anaranjado. La purificación mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-40 % dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,82 g, 80 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 161 (M+H)⁺.

Ejemplo 18B

(*R*)- 3-(7-metil-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 20mL cargado con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,353 g, 1,061 mmol), (*S*)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,260 g, 1,274 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (1,038 g, 6,37 mmol) y ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (3,82 g, 21,23 mmol) se agitó en dicloroetano (10 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta suspensión se agregó el Ejemplo 18A (1,70 g, 10,61 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo. El solvente se eliminó bajo presión y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-50 % para dar el compuesto del título (2,6 g, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 – 8,13 (m, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,51 (dd, *J* = 13,2, 2,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 0H), 3,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 3,76 (s, 0H), 3,05 (ddd, *J* = 16,8, 13,3, 1,0 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 16,8, 2,9, 0,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 18C

(*R*)- 3-(4-(metoxiimino)-7-metilcroman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 18B (1,2 g, 4,05 mmol), acetato de sodio (0,664 g, 8,10 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (0,676 g, 8,10 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión y el residuo se lavó con agua, se filtró, y se secó para dar el compuesto del título (1,3g, 4,00 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 1H), 7,67 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 4,4, 2,6 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 1H),

3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (dd, $J = 17,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,65 (dd, $J = 17,2, 12,5$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 18D

3-((2*R*)-4-amino-7-metilcroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 18C (820 mg, 2,52 mmol) se agregó a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (2,5 g) en un recipiente para presión de 100 mL y se cargó con 30 psi de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó bajo presión. El residuo se disolvió en *tert*-butil-etiléter, y luego se agregó por goteo HCl en dioxano 4 M (2mL). El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con *tert*-butil-metiléter, y se secó para dar la sal clorhidrato del compuesto del título con una relación de isómeros *cis/trans* de aproximadamente 1 a 1 (705 mg, 2,371 mmol, 94 % de rendimiento). LC/MS m/z 281 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 18E

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (559 mg, 2,3 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, 1196 mg, 3,15 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó el producto del Ejemplo 18D (700 mg, 2,1 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,461 ml, 8,39 mmol) en forma secuencial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. Se agregó diclorometano (40 mL) y la solución se lavó con salmuera (20 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 0-25 % para dar el Ejemplo 17 como el primer isómero en eluir y el compuesto del título como el segundo isómero en eluir (400 mg, 36,6 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 21,0, 8,0$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 5,49 – 5,39 (m, 1H), 5,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 11,3, 1,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (ddd, $J = 13,2, 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 1,07 (td, $J = 3,6, 2,2$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 522(M+H)⁺.

Ejemplo 19

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

Una mezcla del Ejemplo 21D (80 mg, 0,149 mmol) y LiOH acuoso (2 M, 1 mL) en metanol (4 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas; el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado.

El solvente se eliminó bajo presión reducida y se agregó agua (2 mL). A la mezcla se agregó HCl 2 M para ajustar el pH a 1~2. El sólido blanco se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (55 mg, 70,6 % de rendimiento), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 3,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,49 (dt, $J = 18,5, 7,4$ Hz, 2H), 5,22 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,66 - 2,49 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J = 11,9, 6,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

Ejemplo 20A

(*R*)-7-hidroxi-2-(3-metoxifenil)croman-4-ona

Un balón de 250 mL se cargó con ácido (3-metoxifenil)borónico (1,991 g, 13,11 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,094 g, 0,463 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,128 g, 0,385 mmol), y hexafluorofosfato de amonio (0,377 g, 2,313 mmol), y se agregó dicloroetano (15,42 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, punto en el cual se observó un color amarillo en la suspensión. A la mezcla de reacción se agregó 7-hidroxi-4*H*-cromen-4-ona (CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 1,25 g, 7,71 mmol) y agua (0,694 mL, 38,5 mmol) y se usó más dicloroetano (10,28 mL) para lavar las paredes del recipiente. La reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de sílice/celite, usando inicialmente diclorometano 100% y luego acetato de etilo 20% /diclorometano 80% para eliminar el ácido borónico. Los filtrados combinados se concentraron y el material crudo se cargó en una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con acetato de etilo/heptanos 5-50 % a lo largo de 25 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20B

O-metiloxima de (*R*)-7-hidroxi-2-(3-metoxifenil)croman-4-ona

El Ejemplo 20A (1 g, 3,70 mmol) se disolvió en piridina (3,70 mL) y se agregó clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,927 g, 11,10 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se particionó entre cloruro de amonio acuoso saturado y metil-*tert*-butiléter. El material crudo obtenido de la concentración de la fase orgánica se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo/heptanos 5-20 % a lo largo de 30 minutos para dar el compuesto del título (505 mg, 1,69 mmol) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 6,98 - 6,82 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,91 (d,

$J = 10,3$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 12,4$, 3,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,43 (dd, $J = 17,3$, 3,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 17,3$, 12,4 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 300,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 20C

(2*R*,4*R*)-4-amino-2-(3-metoxifenil)croman-7-ol

El Ejemplo 20B (430 mg, 1,437 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL), y se agregó óxido de platino (IV) (48,9 mg, 0,215 mmol). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó 15 % más de catalizador y se agitó durante 2 horas más. El sólido se filtró y el material filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metil-tert-butiléter (4 mL). A la solución se agregó HCl (solución en dioxano 4M, 0,718 mL, 2,87 mmol). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó hasta peso constante para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (407mg, 1,32 mmol) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 3H), 6,47 (dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,67 (dt, $J = 11,0$, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,50 - 2,46 (m, 1H), 1,99 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 255,1 (M-NH₂).

Ejemplo 20D

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,165 mmol) en DMF (1 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (82 mg, 0,215 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se agregó el producto del Ejemplo 20C (50,8 mg, 0,165 mmol), y luego se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,115 mL, 0,661 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se purificó mediante cromatografía en 25 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 5-50 % para dar el compuesto del título (25 mg, 0,050 mmol, 30,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3$, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,1$, 2,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,3$, 2,4 Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,27 (td, $J = 9,9$, 6,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 10,8$, 2,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,49 (ddd, $J = 9,0$, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,10 - 0,98 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 494 (M-H)⁻.

Ejemplo 21

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 21A

(R)- 3-(6-metoxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 20 mL se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,377 g, 1,135 mmol), (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,278 g, 1,362 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (1,110 g, 6,81 mmol) y ácido (3-(metoxycarbonil)fenil)borónico (3,06 g, 17,03 mmol). La mezcla se agitó en dicloroetano (5 mL) durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se observó un color amarillo pálido. A esta suspensión se agregó 6-metoxi-4H-cromen-4-ona (CAS 117408-98-7, 2,0 g, 11,35 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol) y las paredes del vial se lavaron con más dicloroetano (5 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción gradualmente se tornó color negro, con Pd depositado en las paredes del vial. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución roja. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50 % para dar el compuesto del título (1,85 g, 5,92 mmol, 52,2 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dt, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 9,1, 3,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 13,4, 3,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 16,9, 13,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 17,0, 3,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 329,9 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 21B

(R)- 3-(6-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla de 21A (1,85 g, 5,92 mmol), acetato de sodio (0,972 g, 11,85 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (0,989 g, 11,85 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se particionó. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano 5-40 % para dar el compuesto del título (1,7 g, 4,98 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: TFA *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 21C

3-((2R,4R)-4-amino-6-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

Al Ejemplo 21B (1,5 g, 4,39 mmol) en ácido acético (10 mL) se agregó platino 5% (857 mg, 0,220 mmol) sobre carbono. La mezcla de reacción se cargó con 30 psi de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en t-butil-metiléter (10 mL). Se agregó HCl (4M en dioxano, 2,5 mL) por goteo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (842 mg, 54,8 % de rendimiento). LC/MS: *m/z* 297 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 21D

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-6-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (779 mg, 3,22 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1427 mg, 3,75 mmol) en DMF (4 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se agregó el producto del Ejemplo 21B (840 mg, 2,68 mmol), y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,868 mL, 10,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La purificación de la mezcla mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-40 % dio el compuesto del título (835 mg, 57,9 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 2H), 5,20 – 5,13 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,52 (ddd, *J* = 13,4, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,66 – 1,61 (m, 1H), 1,11 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 537,9 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 22

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

Ejemplo 22A

(*E*)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (10 g, 60,2 mmol) en NaOH acuoso 1 M (600 mL) se agregó nicotinaldehído (16,95 mL, 181 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó por adición por goteo de HCl 1 M (aproximadamente 600 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se disolvió en acetato de etilo y metanol. El solvente se eliminó al vacío y el sólido luego se trituró con una pequeña cantidad de metanol y se filtró para dar el compuesto del título (4,6 g, 18,04 mmol, 30,07 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹HRMN (400MHz, CDCl₃) δ 13,21 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 3 H), 7,57 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,42 - 6,45 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 256 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 22B

7-metoxi-2-(piridin-3-il)croman-4-ona

A una solución del producto del Ejemplo 22A (2,0g, 7,83 mmol) en etanol 96% (100 mL) se agregó HCl concentrado (10 mL, 120 mmol) y agua (6 mL). La mezcla se calentó (bloque a 100 °C) a reflujo durante 72 horas, y se enfrió. El solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano 2-3 % para dar el compuesto del título (1,5g, 5,13 mmol, 65,5 % de rendimiento). ¹HRMN(400MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 - 7,90 (m, 1 H), 8,69 - 8,72 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,73 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,89(s, 3 H), 2,98 - 3,00 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 22C

oxima de 7-metoxi-2-(piridin-3-il)croman-4-ona

Una solución del producto del Ejemplo 22B (1,1 g, 4,31 mmol) en metanol (50 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0,359 g, 5,17 mmol) y acetato de sodio (0,424 g, 5,17 mmol)). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío. El material crudo se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (1,0g, 3,31 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI+) m/z 271 (M+H)⁺.

Ejemplo 22D

7-metoxi-2-(piridin-3-il)croman-4-amina

Una solución del Ejemplo 22C (500 mg, 1,850 mmol) en solución de amoníaco-metanol (7 M, 50 mL) se trató con níquel Raney (109 mg, 1,850 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 5 atmósferas de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró hasta secar. Al residuo se agregó cloruro de hidrógeno 1 M en éter. El precipitado se recogió para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (235 mg, 0,917 mmol, 49,6 % de rendimiento): ¹HRMN (400MHz, CD₃OD) δ 8,72 - 8,95(m, 2 H), 8,40(s, 1 H), 7,87(s, 1 H), 7,39(t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,69 - 6,73(m, 1 H), 6,60 - 6,62(m, 1 H), 5,43 - 5,51(m, 1 H), 4,61(s, 1 H), 3,78(d, J = 2,4 Hz, 3 H), 2,14 - 2,78(m, 2 H); MS (ESI+): m/z 257 (M+H)⁺.

Ejemplo 22E

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (45,5 mg, 0,188 mmol) en diclorometano (1 mL) se agregó la mitad de una solución de dicloruro de oxalilo (0,060 mL, 0,683 mmol) en 1 mL de diclorometano seguida por 1 gota de DMF. La reacción burbujeó enérgicamente, luego se agregó el resto de la solución de cloruro de oxalilo por goteo. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, luego se lavó con 2 x 1 mL de diclorometano, secando bajo una corriente de nitrógeno. Este reactivo se colocó en diclorometano (1 mL) y se agregó a una mezcla del producto del Ejemplo 22D (50 mg, 0,171 mmol) y trietilamina (0,095 mL, 0,683 mmol) en diclorometano (1 mL). Luego de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase

acuosa se retiró y la fase orgánica se concentró. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100 % a lo largo de 16 minutos para dar el producto crudo (71 mg) como un aceite. El producto crudo se cargó en placas de 2 X 0,25 mm y se eluyó con acetato de etilo 100%. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentró para dar 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(piridin-3-il)croman-4-il)ciclopropancarboxamida (45 mg, 0,094 mmol, 54,8 % de rendimiento) como una espuma pálida. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en fluido supercrítico preparativa configurada para mantener una contrapresión a 100 bar usando un CHIRALPAK ® OD-H, 21 × 250 mm, 5 micrones, con la muestra a una concentración de 10 mg/mL en metanol usando metanol en CO₂ 16 % a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar el compuesto del título (tiempo de retención = 3,8 minutos 18 mg, 0,037 mmol, 21,94 % de rendimiento) y el Ejemplo 57 (tiempo de retención = 5,1 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (ddd, J = 14,4, 9,7, 4,9 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 14,1, 3,6 Hz, 1H), 1,40 (td, J = 12,8, 9,4 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 2,9 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

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

Ejemplo 23A

7-hidroxi-4*H*-cromen-4-ona

Se disolvió 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona (12,75 g, 84 mmol) en ortoformiato de trietilo (80 mL, 480 mmol), y se agregó ácido perclórico concentrado (7 mL, 116 mmol) por goteo a lo largo de 5 minutos. Durante la adición del ácido, la temperatura se elevó lentamente pero no excedió 40 °C. Se formó gradualmente un color rojo oscuro. La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se diluyó con éter dietílico (300 mL), resultando en la precipitación de un sólido color rojo oscuro. El sólido se filtró y se lavó con éter (50 mL) y se usó sin purificación adicional (contenía una mezcla del complejo perclorato del compuesto del título y material de partida sin reaccionar). A 14 g de la mezcla intermediaria cruda se agregaron 150 mL de agua, y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, tornándose el sólido rojo en un color parduzco. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (50 mL). El sólido se secó hasta peso constante para dar el compuesto del título (5,31 g, 32,7 mmol, 39%) como un sólido color violeta claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ

10,78 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 163 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B

(*R*)- 3-(7-hidroxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un balón de 250 mL cargado con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,308 g, 0,925 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,227 g, 1,110 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (0,905 g, 5,55 mmol), y ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico (5,99 g, 33,3 mmol) se agitó en dicloroetano (37 mL) durante 5 minutos, y se observó un color amarillo pálido. A esta suspensión se agregó el Ejemplo 23A (3,0 g, 18,50 mmol) y agua (1,667 mL, 93 mmol) y se usó más dicloroetano (25 mL) para enjuagar las paredes del recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. La reacción progresivamente se tornó más oscura y se observó precipitación de negro de Pd en las paredes del recipiente. La reacción se dejó agitar durante la noche a la misma temperatura durante 18 horas. La reacción pareció detenerse a ~50% de conversión, por lo que se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de sílice/celite usando diclorometano 100% hasta diclorometano:acetato de etilo 90:10. La mezcla se calentó con *t*-butil-metiléter para dar un sólido blanco opaco que resultó limpio según LC-MS y se usó sin purificación adicional (2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,12 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 12,8, 2,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,12 (dd, $J = 16,8, 12,9$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 16,7, 3,0$ Hz, 1H); MS (ESI+) $m/z = 299,0$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23C

(*R*)- 3-(7-hidroxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 23B (2 g, 6,70 mmol) se disolvió en 13 mL de piridina seca. Se agregó clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (1,15 g, 13,77 mmol), y la suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo crudo se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio en agua 1:1. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo con acetato de etilo/heptanos 20% para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 12,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 3,46 (dd, $J = 17,3, 3,2$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 17,2, 12,4$ Hz, 1H); MS (ESI+) $m/z = 300,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23D

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-hidroxicroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 23C (200 mg, 0,611 mmol) se disolvió en ácido acético (2,5 mL), y se agregó óxido de platino(IV) (13,87 mg, 0,061 mmol). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material filtrado se concentró y se suspendió en t-butil-metiléter (6 mL), y luego se agregaron 2 equivalentes de HCl en dioxano, y se sonicó para generar una suspensión fina, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (93 mg) como un sólido color anaranjado claro, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,66 (br. s, *J* = 5,5 Hz, 3H), 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,69 (dt, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* = 283,0 (M-NH₃)⁻.

Ejemplo 23E

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-hidroxicroman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando las condiciones descritas en el Ejemplo 8D, utilizando el Ejemplo 23D en lugar del Ejemplo 8C, para generar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,40 (td, *J* = 10,2, 9,8, 6,0 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,49 (ddd, *J* = 13,3, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,07 (q, *J* = 2,4 Hz, 2H); MS (ESI-): *m/z* = 522,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 23F

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

Se disolvió hidróxido de litio hidratado (16,16 mg, 0,385 mmol) en 0,170 mL de agua, y la solución resultante se agregó a una solución del Ejemplo 23E (48 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (257 µL). La reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 horas. El material crudo se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con acetato de etilo/heptanos 10-50 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 - 6,37 (m, 2H), 5,43 (q, *J* = 8,2, 7,0 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 3H), 1,09 (q, *J* = 2,2 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 507,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 24

rel-3-[(2*S*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo

Ejemplo 24A

3-(3-(3-cloropiridin-4-il)-3-oxopropanoil)benzoato de metilo

Una solución de 3-acetilbenzoato de metilo (2,278 g, 12,78 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) a -78 °C bajo N₂ se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (28,1 mL, 28,1 mmol) bajo N₂. Luego de agitar a -78 °C durante 15 minutos, se agregó una solución de cloruro de 3-cloroisonicotinoilo (2,25 g, 12,78 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) por goteo. Luego de agitar a -78 °C durante 15 minutos, la mezcla se trató en una porción con HCl 1 M (50 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con calentamiento (60 °C) para dar el compuesto del título (3,1 g, 9,76 mmol, 76 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 24B

3-(4-oxo-4H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 24A (3,1 g, 9,76 mmol) y K₂CO₃ (1,348 g, 9,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) bajo N₂ se calentó a 95 °C durante 20 minutos, se calentó a 110 °C durante 20 minutos, y se calentó a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C, se trató en una porción con HCl 1 M (15 mL), se trató con agua (150 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche a 60 °C bajo vacío para dar el compuesto del título (2,38 g, 8,46 mmol, 87 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 24C

3-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 24B (1,2 g, 4,27 mmol) en metanol (7 mL) y CH₂Cl₂ (14 mL) se trató con ftalocianina de cobalto(II) (0,122 g, 0,213 mmol), se trató con NaBH₄ (0,646 g, 17,07 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se trató con más NaBH₄ (aproximadamente 0,3 g), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se detuvo con HCl 1 M (30 mL) y se basificó hasta un pH de aproximadamente 8 con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces, la primera extracción se filtró a través de celite). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de

sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 % - 100 % para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,36 – 8,16 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 5,27 (dd, $J = 11,9, 1,9$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 10,9, 6,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,57 (ddd, $J = 13,4, 6,2, 1,9$ Hz, 1H), 2,16 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24D

3-(4-oxo-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 24C (240 mg, 0,841 mmol) en acetona (10 mL) se trató por goteo con reactivo de Jones hasta haberse consumido el material de partida. La mezcla se concentró hasta 2 mL de volumen en un rotovap con mínimo calentamiento. El residuo se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO_3 . Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 % - 50 % para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 13,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,16 (dd, $J = 17,1, 13,3$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 17,0, 3,0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24E

Una solución del producto del Ejemplo 24D (67 mg, 0,237 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (43,0 mg, 0,355 mmol) y etóxido de titanio(IV) (298 μL , 1,419 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (1,5 mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en [CH_2Cl_2 :acetato de etilo 9:1] 0 % - 100 % para dar el Ejemplo 24E como el primer isómero en eluir y el Ejemplo 24F como el segundo isómero en eluir. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,35 – 8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,97 (dd, $J = 17,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 17,7, 12,8$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 24F

El Ejemplo 24F se obtuvo como el segundo isómero en eluir de la cromatografía del material crudo como se describe en el Ejemplo 24E. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),

7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 12,3, 2,8$ Hz, 1H), 4,41 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,26 (dd, $J = 17,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 17,3, 12,2$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 (M-H)⁻.

Ejemplo 24G

Una solución del producto del Ejemplo 24F (17 mg, 0,042 mmol) en etanol (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH₄ (4 mg), se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se particionó entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el Ejemplo 24G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,35 – 8,15 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,89 – 4,81 (m, 1H), 4,41 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 13,8, 6,2, 1,9$ Hz, 1H), 2,20 (dt, $J = 13,6, 11,5$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 24H

clorhidrato de *rel*-3-((2*S*,4*S*)-4-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il)benzoato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 24G (17 mg, 0,042 mmol) en etanol (1 mL) se trató con HCl en dioxano 4 M (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró hasta secar y se secó bajo vacío con calentamiento a 60 °C durante 30 minutos para dar el Ejemplo 24H. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,26 – 9,06 (m, 3H), 8,60 – 8,34 (m, 2H), 8,09 – 7,97 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,20 (q, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 24I

rel-3-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 24H (14 mg, 0,042 mmol), ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (10,13 mg, 0,042 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (17,49 mg, 0,046 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con trietilamina (17,49 μ L, 0,125 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con HCl 1 M (10 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂:acetato de etilo 1:1] en heptano 50 % - 100 %s para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 4H), 5,57 – 5,45 (m, 2H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,49 (ddd, $J =$

13,5, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 1,92 (q, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

rel-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo

Ejemplo 25A

Una solución del Ejemplo 24E (10,6 mg, 0,026 mmol) en etanol (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH₄ (4 mg), se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se particionó entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el Ejemplo 25A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 – 8,29 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 11,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,79 (td, $J = 11,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,35 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,16 (dt, $J = 13,7, 11,4$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 25B

clorhidrato de *rel*-3-((2*R*,4*R*)-4-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il)benzoato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 25A (9,3 mg, 0,023 mmol) en etanol (1 mL) se trató con HCl en dioxano 4 M (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró hasta secar y se secó bajo vacío con calentamiento a 60 °C durante 30 minutos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,11 (bs, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 5,01 – 4,90 (m, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,18 (q, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 25C

rel-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-2-il]benzoato de etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 25B (7,7 mg, 0,023 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (9,62 mg, 0,025 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (5,57 mg, 0,023 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con trietilamina (9,62 μ L, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con HCl 1 M (10 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂:acetato de etilo 1:1] en heptano

50 % - 100 %s para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 5,52 (td, *J* = 10,8, 10,1, 6,0 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 11,7, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,50 (ddd, *J* = 13,5, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,3, 11,4 Hz, 1H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,17 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

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

Ejemplo 26A

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(difluorometoxi)croman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título (9,0 mg, 0,016 mmol, 9,04 % de rendimiento) se aisló como el segundo compuesto en eluir de la purificación del producto crudo como se describe en el Ejemplo 27E. LC/MS *m/z* 580 (M+H)⁺.

Ejemplo 26B

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

La mezcla de 26A (12 mg, 0,021 mmol) y LiOH 2 M (0,5 mL) en metanol (2 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL). El pH de la mezcla se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (10 mg, 0,018 mmol, 85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,07 – 6,92 (m, 2H), 6,64 – 6,58 (m, 1H), 6,54 (q, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,47 – 6,22 (m, 1H), 5,29 (dt, *J* = 26,3, 8,2 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 58,5 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 12,1 Hz, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 4H), 1,51 – 1,23 (m, 5H), 1,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 564,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 27

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

Ejemplo 27A

7-(difluorometoxi)-4*H*-cromen-4-ona

A 7-hidroxi-4*H*-cromen-4-ona (CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 2,0 g, 12,33 mmol) y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (4,38 mL, 24,67 mmol) en acetonitrilo (40 mL) y agua (20,00 mL) se agregó hidróxido de potasio acuoso 50 % (8,30 g, 74,0 mmol) por goteo mediante una jeringa

agitando enérgicamente. La temperatura se elevó hasta una temperatura máxima de 38 °C durante la adición. Luego de la adición, el análisis por LC/MS mostró una conversión completa con un pequeño pico de subproducto. Se agregó más agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla cruda se purificó en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano (5-40 %) para dar el compuesto del título (1,31 g, 6,17 mmol, 50,1 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 6,64 (t, *J* = 72,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); LC/MS *m/z* 213 (M+H)⁺.

Ejemplo 27B

(*R*)- 3-(7-(difluorometoxi)-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (901 mg, 5,01 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (49,1 mg, 0,240 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)-paladio (66,6 mg, 0,200 mmol), y hexafluorofosfato de amonio (196 mg, 1,20 mmol) en dicloroetano (10ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se agregó el Ejemplo 27A (850 mg, 4,0 mmol) y agua (0,36 mL, 20,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dicloroetano y se filtró a través de un tapón de celite. La mezcla se lavó con salmuera y se concentró. El material crudo se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40g y se eluyó con acetato de etilo/heptano 5-50 % para dar el producto del título como un sólido blanco. El análisis por SFC analítica quiral mostró 93 % ee. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,60 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 13,3, 2,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 16,9, 13,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 16,9, 2,9 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 27C

(*R*)- 3-(7-(difluorometoxi)-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 27B (410 mg, 1,177 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (197 mg, 2,354 mmol) y acetato de sodio (193 mg, 2,354 mmol) en metanol (10 mL) se calentó a 60 °C durante 4 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El solvente se evaporó al vacío, y se agregó acetato de etilo (20 mL). La mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar los compuestos del título como un sólido blanco (395 mg, 1,047 mmol, 89 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 1H), 7,66 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,50 (dd, *J* = 17,3, 3,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 17,2, 12,5 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 27D

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-(difluorometoxi)croman-2-il)benzoato de metilo

Se agregó platino sobre carbono 5% (199 mg, 0,051 mmol) a una solución del Ejemplo 27C (385 mg, 1,02 mmol) en ácido acético (5 mL) en un balón de 50 mL. El recipiente se equipó con un balón de hidrógeno y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El análisis por LC/MS indicó que se había logrado sólo aproximadamente 60% de conversión. La reacción se filtró, y el material filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente (acetato de etilo 95 % / metanol 5% / trietilamina 2%) en heptano 10-100 % para dar el compuesto del título (63 mg, 34%), que contenía aproximadamente 15% de subproducto sobrerreducido de 3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-(difluorometoxi)croman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. La mezcla resultante se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 – 8,07 (m, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,50 – 6,26 (m, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,4, 5,8, 1,9 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 333 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 27E

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(difluorometoxi)croman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (41,6 mg, 0,172 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (98 mg, 0,258 mmol) en DMF (1 mL) se agitó durante 5 minutos, y se agregó el Ejemplo 27D (60 mg, 0,172 mmol), y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,120 mL, 0,687 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. El producto crudo se purificó mediante LC preparativa método TFA2 para dar el compuesto del título (43 mg, 43,7 % de rendimiento) como el primer compuesto en eluir y el Ejemplo 26A como el segundo compuesto en eluir.

Ejemplo 27F

ácido 3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(difluorometoxi)croman-2-il)benzoico

Una mezcla del Ejemplo 27E (40 mg, 0,07 mmol) en metanol (2 mL) y LiOH acuoso 2 M se agitó a 35 °C durante 4 horas. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL), y el pH de la mezcla se ajustó a 1~2 con HCl 2 M. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (32 mg, 0,057 mmol, 82 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 6,99 (m, 7H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,38

(d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 1,45 (ddd, $J = 44,1, 9,1, 3,1$ Hz, 2H), 1,06 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 558 (M-H)⁻.

Ejemplo 28

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

Una solución del Ejemplo 30 (23 mg, 0,043 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con NaOH 1 M (15 gotas). La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 minutos, se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se enfrió, se diluyó con agua (10 mL), se trató con HCl 1 M (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (22 mg, 0,042 mmol, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,48 (td, $J = 9,8, 6,2$ Hz, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 1,85 (dt, $J = 13,3, 10,9$ Hz, 1H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,13 – 1,05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

Ejemplo 29A

rac-3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

El producto del Ejemplo 37G se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂: acetato de etilo 9:1] en heptanos 50 % - 65 % para dar el compuesto del título como el primer isómero en eluir. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,00 (ddd, $J = 7,1, 4,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 11,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (dt, $J = 14,4, 2,7$ Hz, 1H), 2,19 (ddd, $J = 14,4, 11,3, 4,5$ Hz, 1H), 1,68 (q, $J = 3,4$ Hz, 2H), 1,09 (q, $J = 3,3$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻.

Ejemplo 29B

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 28, utilizando el producto del Ejemplo 29A en lugar del producto del Ejemplo 30. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13

(s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,05 – 4,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,28 – 2,10 (m, 1H), 1,69 (q, $J = 3,2$ Hz, 2H), 1,10 (q, $J = 3,3$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M-H).

Ejemplo 30

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

El producto del Ejemplo 37G se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂: acetato de etilo 9:1] en heptanos 50 % - 65 % para dar el compuesto del título como el segundo isómero en eluir. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8$, 1,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,3$, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,2$, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,46 – 5,39 (m, 1H), 5,32 (dd, $J = 11,2$, 2,0 Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,48 (ddd, $J = 13,5$, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,86 (dt, $J = 13,5$, 10,9 Hz, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H).

Ejemplo 31

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 28, utilizando el producto del Ejemplo 33F en lugar del producto del Ejemplo 30. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2$, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 5,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,61 (ddd, $J = 13,5$, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,89 – 1,65 (m, 3H), 1,18 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 28, utilizando el producto del Ejemplo 34 en lugar del producto del Ejemplo 30. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (s, 2H), 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,0$, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 7,3$, 5,0 Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,18 – 5,08 (m, 2H), 2,44 (dt, $J = 14,3$, 2,6 Hz, 1H), 2,16 (ddd, $J = 15,0$, 11,4, 4,6 Hz, 1H), 1,72 (q, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,12 (q, $J = 3,7$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

rac- 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 33A

3-(3-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanoil)benzoato de metilo

Una solución de 3-acetilbenzoato de metilo (108 mg, 0,606 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se agregó a una solución a -78 °C de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (1,3 mL, 1,3 mmol) bajo N₂. Luego de agitar a -78 °C durante 15 minutos, se agregó una solución de cloruro de 2-cloronicotinoilo (107 mg, 0,606 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se detuvo con HCl 1 M (aproximadamente 2 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo (aproximadamente 30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto crudo solidificó al dejarse en reposo durante la noche. Este residuo se trató con heptanos:acetato de etilo 1:1 y la mezcla se diluyó con heptanos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con heptanos:acetato de etilo 5:1, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (55,5 mg, 0,175 mmol, 28,8 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B

3-(4-oxo-4H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 33A (3,06 g, 9,63 mmol) y K₂CO₃ (1,331 g, 9,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se calentó a 100 °C durante 30 minutos, se enfrió a aproximadamente 0 °C, se trató en una porción con HCl 1 M (15 mL) y luego se diluyó con agua (150 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con calentamiento a 60 °C durante 2 horas para dar el compuesto del título (2,53 g, 9,00 mmol, 93 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (dd, *J* = 4,6, 2,0 Hz, 1H), 8,59 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 33C

3-(4-oxo-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 33B (0,49 g, 1,742 mmol) en metanol (3 mL) y CH₂Cl₂ (6 mL) se trató con ftalocianina de cobalto(II) (0,050 g, 0,087 mmol), se trató con NaBH₄ (0,527 g, 13,94 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y HCl 1 M (15 mL). La mezcla se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las fases en acetato de etilo combinadas se

lavarón con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. Este material se disolvió en CH₂Cl₂ (aproximadamente 10 mL), se trató con clorocromato de piridinio (0,751 g, 3,48 mmol) y se agitó durante 20 minutos. El residuo se particionó entre solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Este material se filtró a través de celite. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases en CH₂Cl₂ combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró, se trató con sílice gel (aproximadamente 3 g), y se concentró hasta secar. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 30 % - 100 % dio el compuesto del título (115 mg, 0,406 mmol, 23,30 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,52 (dd, *J* = 4,9, 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 16,9, 12,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 16,9, 3,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 33D

3-(4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 33C (115 mg, 0,406 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (102 mg, 1,218 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y se particionó entre *tert*-butil-metiléter y agua. La fase en *tert*-butil-metiléter se aisló y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butil-metiléter. Las fases en *tert*-butil-metiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 % - 100 % para dar el compuesto del título (99 mg, 0,317 mmol, 78 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 – 8,26 (m, 2H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,53 (dd, *J* = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 17,2, 12,1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 33E

3-(4-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

El producto del Ejemplo 33D (99 mg, 0,317 mmol) y metanol (10 mL) se agregaron a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (0,5 g, 3,83 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó en una atmósfera de 30 psi de H₂ durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 33F

rac- 3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil) amino]-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir de la cromatografía en columna y se purificó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24I, utilizando el producto del Ejemplo 33E en lugar del producto del Ejemplo 24H. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,15 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 5,54 (td, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 5,42 – 5,35 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 13,4, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J* = 13,4, 11,3 Hz, 1H), 1,80 – 1,62 (m, 2H), 1,17 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

rac- 3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el primer isómero en eluir de la cromatografía en columna y se purificó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24I, utilizando el producto del Ejemplo 33E en lugar del producto del Ejemplo 24H. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,32 (dt, *J* = 14,5, 2,9 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 14,8, 10,9, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,11 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

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

Ejemplo 35A

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando las condiciones descritas en el Ejemplo 20C, utilizando el Ejemplo 5C en lugar del Ejemplo 20B. El compuesto del título fue el subproducto de la sobrerreducción del anillo fenilo. La aislación del compuesto del título se llevó a cabo por medio de la formación de su sal clorhidrato, preparada por medio de la adición de HCl (2,0 equivalentes, 4M en dioxano) a una solución de la amina cruda (30 mg) en éter metílico tert-butilico (2 mL), dando la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido incoloro. El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta peso constante para dar el compuesto del título (15 mg, 0,047 mmol, 53%).

Ejemplo 35B

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metoxicroman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20D, utilizando el producto del Ejemplo 35A en lugar del producto del Ejemplo 20C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,39 - 0,83 (m, 14H); MS (ESI-) *m/z* 542,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 35C

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

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 utilizando el Ejemplo 35B en lugar del Ejemplo 6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,30 - 5,14 (m, 1H), 3,91 (td, *J* = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,41 - 1,03 (m, 16H); MS (ESI-) *m/z* 528,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 36

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

Ejemplo 36A

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-fluorocroman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo compuesto en eluir de la purificación del Ejemplo 39E (19 mg, 8,0 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 36B

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

El Ejemplo 36A (19 mg, 0,036 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (0,5 mL) en metanol (2 mL) se agitaron a 35 (°C) durante 2 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL). El pH de la mezcla se ajustó con HCl 2 M hasta 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (14,5 mg, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (dt, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (ddt, *J* = 10,1, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 5,37 - 5,30 (m, 1H), 5,29 - 5,19 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,23 (dd, *J* = 13,1, 6,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 4H), 1,35 (dt, *J* = 22,7, 14,4 Hz, 4H), 1,17 - 1,02 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 517,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 37A

3-(3-(2,6-dicloropiridin-3-il)-3-oxopropanoil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24A, utilizando cloruro de 2,6-dicloronicotinoilo en lugar de cloruro de 3-cloroisonicotinoilo.

Ejemplo 37B

3-(7-cloro-4-oxo-4H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33B, utilizando el producto del Ejemplo 37A en lugar del producto del Ejemplo 33A.

Ejemplo 37C

3-(7-metoxi-4-oxo-4H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución de K_{OT}Bu (889 mg, 7,92 mmol) en metanol (25 mL) se trató con el producto del Ejemplo 37B (500 mg, 1,584 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a 100 °C. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo en una porción con HCl 1 M (20 mL). La mezcla se diluyó con agua (80 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío a 60 °C durante 90 minutos para dar el compuesto del título (420 mg, 1,349 mmol, 85 % de rendimiento).

Ejemplo 37D

3-(7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33C, utilizando el producto del Ejemplo 37C en lugar del producto del Ejemplo 33B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 17,0, 13,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, *J* = 16,9, 3,1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 37E

3-(7-metoxi-4-(metoxiimino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33D, utilizando el producto del Ejemplo 37D en lugar del producto del Ejemplo 33C, para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 – 8,11 (m, 2H), 8,03 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,47 (dd, *J* = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 17,1, 12,3 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 37F

3-(4-amino-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33E, utilizando el producto del Ejemplo 37E en lugar del producto del Ejemplo 33D. MS (ESI) m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 37G

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24I, utilizando el producto del Ejemplo 37F en lugar del producto del Ejemplo 24H. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptanos 30 % para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 – 8,05 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 1,5H), 7,37 – 7,32 (m, 0,5H), 7,17 – 6,97 (m, 3H), 6,43 – 6,38 (m, 1H), 5,50 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,47 – 5,38 (m, 0,5H), 5,32 (d, J = 10,7 Hz, 0,5H), 5,26 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 3,94 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,88 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 0,5H), 2,29 (d, J = 14,4 Hz, 0,5H), 2,19 (ddd, J = 14,8, 11,6, 4,4 Hz, 0,5H), 1,93 – 1,79 (m, 0,5H), 1,77 – 1,57 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 38

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

Una mezcla del Ejemplo 39E (90 mg, 0,171 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (2 mL) en metanol (6 mL) se agitó a 35 °C durante 4 horas, el solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL). La mezcla se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1~2 y el sólido blanco precipitado se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (64 mg, 73,1 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 7,02 (dt, J = 8,5, 3,4 Hz, 2H), 6,71 – 6,52 (m, 2H), 5,61 – 5,44 (m, 1H), 5,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,35 – 5,22 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,10 (q, J = 2,2 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 511,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

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

Ejemplo 39A

7-fluoro-4H-cromen-4-ona

Una mezcla de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (1. g, 6,49 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,948 mL, 7,14 mmol) se calentó a 120 °C durante 2 horas, y se enfrió. El sólido anaranjado precipitado se filtró, se lavó con heptano, y se secó para dar (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona que se disolvió en diclorometano (120 mL) y se trató con HCl concentrado (15 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL x 2). Los materiales orgánicos se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano 5-30 % para dar el compuesto del título (760 mg, 71,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (dd, *J* = 9,6, 6,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 165 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B

(*R*)- 3-(7-fluoro-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (136 mg, 0,408 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (100 mg, 0,490 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (399 mg, 2,449 mmol), ácido (3-(metoxycarbonil)fenil)borónico (1102 mg, 6,12 mmol) y dicloroetano (10 mL) en un vial (20 mL) se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó el Ejemplo 39A (670 mg, 4,08 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se eliminaron al vacío y el material crudo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-40 % para dar el compuesto del título (767 mg, 62,6 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 39C

(*R*)- 3-(7-fluoro-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 39B (760 mg, 2,53 mmol), acetato de sodio (415 mg, 5,06 mmol) y *O*-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (423 mg, 5,06 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-35 % para dar el compuesto del título (752 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,66 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,77 – 6,62 (m, 2H), 5,13 (dd, *J* = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (dd, *J* = 17,2, 3,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 17,2, 12,4 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 39D

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-fluorocroman-2-il)benzoato de metilo

Al Ejemplo 39C (300 mg, 0,911 mmol) en ácido acético (10 mL) se agregó platino sobre carbono 5 % (355 mg, 0,091 mmol). La mezcla se equipó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, el análisis por LC/MS indicó que 2/3 del material de partida se habían convertido al producto, pero se detectó anillo ácido benzoico reducido. La mezcla se purgó con nitrógeno, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de celite. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en *tert*-butil-metiléter, y luego se agregó por goteo HCl 4 M (1 mL). El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (153 mg, 49,6 % de rendimiento), que contenía aproximadamente 12% de 3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-fluorocroman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 39E

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (108 mg, 0,444 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (220 mg, 0,577 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó el Ejemplo 39D (150 mg, 0,48 mmol), y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,31 mL, 1,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. Se agregó acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla se particionó. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera en forma secuencial, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 0-30 % para dar el compuesto del título como el primer compuesto en eluir (140 mg, 60,0 % de rendimiento) y Ejemplo 36A como el segundo compuesto en eluir. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 – 7,91 (m, 2H), 7,57 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 4H), 6,69 – 6,58 (m, 2H), 5,44 (td, *J* = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 13,4, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,10 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 525,9 (M+H)⁺; El análisis por ¹HRMN y SFC Analítica Quiral (metanol:CO₂ 5-30 %, 10 minutos a 3mL/minuto 150 bar, Columna ChiralCel OJ-H) indicó que el producto aislado era el estereoisómer *cis* con 94% ee pureza.

Ejemplo 40

rac-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

Ejemplo 40A

3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

A una solución de NaOH 1 M (300 mL) se agregó 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (5 g, 30,1 mmol), y luego se agregó ciclopropancarbaldehído (6,33 g, 90 mmol). La mezcla se agitó a lo largo de 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 5 con HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo 15-50% para dar el compuesto del título (1,5g, 22,84%) como un aceite blanco. MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺.

Ejemplo 40B

2-ciclopropil-7-metoxicroman-4-ona

A una solución del Ejemplo 40A (2 g, 9,16 mmol) en 200 mL de etanol y 10 mL de agua se agregó HCl concentrado (21 mL). La reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. El etanol se retiró bajo presión reducida y se agregaron 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo 10-15 % para dar el compuesto del título (1,4 g, 70,0%) como un sólido blanco. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃) δ 7,80(s, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,56(dd, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,45(d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,83(s, 3 H), 3,69 – 3,75(m, 1 H), 2,70 - 2,83(m, 2 H), 1,20 - 1,26(m, 1 H), 0,71 - 0,74(m, 2 H), 0,66 - 0,69(m, 1 H), 0,62 - 0,64(m, 1 H); MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺.

Ejemplo 40C

oxima de 2-ciclopropil-7-metoxicroman-4-ona

A una solución del Ejemplo 40B (940 mg, 4,31 mmol) en metanol (20 mL) se agregó acetato de sodio (424 mg, 5,17 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (359 mg, 5,17 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (30 mL), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (980 mg, 86%) como un sólido blanco. MS (ESI+) m/z 234 (M+H)⁺.

Ejemplo 40D

2-ciclopropil-7-metoxicroman-4-amina

Una solución del Ejemplo 40C (500 mg, 2,144 mmol) en solución de amoníaco-metanol (50 mL) se trató con níquel (126 mg, 2,144 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 5 horas. La mezcla se filtró y se concentró hasta secar. Al residuo se agregó cloruro de hidrógeno 1 M en éter y luego los materiales orgánicos se concentraron para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (480 mg, 1,761 mmol, 82 % de rendimiento). ¹HRMN(400 MHz, CD₃OD) δ : 7,25 - 7,29(m, 1 H),

6,43 - 6,46(m, 1H), 4,48 - 4,63(m, 1 H), 3,76(d, J = 2,4 Hz, 3 H), 3,42 - 3,53(m, 1 H), 1,88 - 2,56(m, 2 H), 1,10 - 1,16(m, 1 H), 0,38 - 0,71(m, 4 H); MS (ESI+) m/z 203 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 40E

rac-N-[(2*R*,4*R*)-2-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (142 mg, 0,587 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se agregó la mitad de una solución de dicloruro de oxalilo (0,205 mL, 2,346 mmol) en diclorometano (1 mL), seguida por 1 gota de DMF. La reacción burbujeó enérgicamente, luego se agregó el resto de la solución de cloruro de oxalilo por goteo. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego el solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, luego se lavó con 2 x 1 mL de diclorometano, secando bajo una corriente de nitrógeno. El intermediario se colocó en diclorometano (1,5 mL) y se agregó a una mezcla del producto del Ejemplo 40D (150 mg, 0,587 mmol) y trietilamina (0,327 mL, 2,346 mmol) en diclorometano (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se detuvo con bicarbonato acuoso saturado, y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se concentró y el aceite resultante se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-60 % a lo largo de 20 minutos para dar 110 mg de una mezcla de diastereómeros. La mezcla se purificó adicionalmente por cromatografía en fluido supercrítico preparativa configurada para mantener una contrapresión a 100 bar usando Lux Cellulose ® (21 × 250 mm, 5 micrones), con la muestra a una concentración de 25 mg/mL en metanol usando metanol en CO₂ 16 % a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar el compuesto del título (tiempo de retención = 4,4 minutos, 24 mg, 0,054 mmol, 9,23 % de rendimiento) y el Ejemplo 41 (tiempo de retención = 3,7 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (td, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 14,0, 3,3 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,6, 5,0 Hz, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 3H), 0,60 - 0,46 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 1H), 0,14 (dt, J = 9,5, 4,6 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

rac-N-[(2*R*,4*S*)-2-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El compuesto del título (tiempo de retención = 3,7 minutos, 21 mg, 0,047 mmol, 8,07 % de rendimiento) se aisló de la cromatografía en fluido supercrítico preparativa como se describe en el Ejemplo 40E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,93

(dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (td, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 14,0, 3,3 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,6, 5,0 Hz, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 3H), 0,60 - 0,46 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 1H), 0,14 (dt, J = 9,5, 4,6 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

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

A una suspensión del producto del Ejemplo 45 (25 mg, 0,058 mmol) en tetrahidrofurano (193 µL) y agua (97 µL) se agregó hidróxido de litio (2,8 mg, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y la reacción se detuvo con 10 gotas de HCl 1N. Este material crudo se sometió a cromatografía directamente en un cartucho de gel de sílice de 4 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano 5-100 % para dar el compuesto del título (10 mg, 0,024 mmol, 41,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,48 (ddd, J = 9,8, 6,0, 2,9 Hz, 1H), 1,37 (ddd, J = 8,6, 5,9, 2,9 Hz, 1H), 1,05 (dtdd, J = 12,6, 9,3, 6,2, 3,3 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

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

Ejemplo 43A

3-(3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metilcroman-2-il)benzamido)-1-metilciclopentancarboxilato de etilo

En un vial de 4 mL, se agregaron 300 µL de una solución madre que contenía el producto del Ejemplo 16 (0,13 M, 0,039 mmol, 1,0 eq) y diisopropiletilamina (0,39 M, 0,12 mmol, 3,0 equivalentes) en dimetilacetamida a una solución madre que contenía hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,15 M en dimetilacetamida, 300 µL, 0,046 mmol, 1,2 equivalentes). Se agregó una solución madre de 3-amino-1-metilciclopentancarboxilato de etilo (0,40 M en dimetilacetamida, 145 µL, 0,058 mmol, 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse según lo determinado mediante LC. El vial se cargó directamente en un recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa método TFA8 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 43B

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

El Ejemplo 43A se disolvió en metanol (1 mL). Se agregó una solución madre de hidróxido de potasio (4,0 M en agua, 100 µL) y la reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos, después de lo cual la reacción resultó completa según LC. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se reconstituyó en acetonitrilo (600 µL) y HCl en dioxano 4 M (400 µL). El vial se cargó directamente en un recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (15,7 mg, 66% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,76 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,65 – 6,61 (m, 2H), 5,38 – 5,18 (m, 2H), 4,33 (p, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 4H), 2,11 – 1,97 (m, 3H), 1,76 – 1,61 (m, 2H), 1,55 – 1,45 (m, 2H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,12 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 633,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

ácido (2*R*,4*R*)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil}amino)-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1, utilizando el Ejemplo 47E en lugar del Ejemplo 6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 – 7,84 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 4H), 5,50 (q, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,61 - 2,46 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), MS (ESI+) *m/z* 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-carboxilato de metilo

Un recipiente de presión de 50 mL se cargó con el producto del Ejemplo 56 (40 mg, 0,088 mmol), Pd-dppf (Heraeus) (1,294 mg, 1,769 µmol), DMF (2 mL), metanol (2 mL), y trietilamina (0,025 mL, 0,177 mmol). La reacción se desgasificó con argón varias veces seguido por monóxido de carbono. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas a 70 psi de monóxido de carbono. A la mezcla de reacción se agregó DMF (2 mL) y más catalizador, se repitió la desgasificación con argón y monóxido de carbono, y la mezcla se calentó durante 16 horas a 100°C a 70 psi de monóxido de carbono. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El residuo se detuvo con agua para dar un sólido marrón. La fase acuosa se retiró y el sólido resultante se disolvió en diclorometano y se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100% a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (32 mg, 0,074 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 5,12 (td, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 4,22

(ddd, $J = 11,2, 5,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,16 (ddd, $J = 11,5, 9,5, 2,9$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,48 (ddd, $J = 9,9, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,37 (ddd, $J = 9,2, 6,2, 3,2$ Hz, 1H), 1,05 (dtdd, $J = 12,8, 9,4, 6,4, 3,4$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

(2R,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-2-(3-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-carboxilato de metilo

Ejemplo 46A

(2R,4R)- 4-amino-2-(3-metoxiciclohexil)croman-6-carboxilato de

El compuesto del título se obtuvo del Ejemplo 47D como subproducto de la reducción del metilo.

Ejemplo 46B

(2R,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-2-(3-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con la preparación del Ejemplo 47E, utilizando el Ejemplo 46A en lugar del Ejemplo 47D (17 mg, 0,031 mmol, 21,78 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 2,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,22 (dt, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,28 (td, $J = 10,2, 9,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,03 (dddd, $J = 15,8, 11,7, 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 3,15 (tq, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,83 (dddd, $J = 30,6, 10,1, 6,9, 3,5$ Hz, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 5H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

(2R,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-carboxilato de metilo

Ejemplo 47A

(R)-6-bromo-2-(3-metoxifenil)croman-4-ona

Un vial de 20 mL cargado con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,295 g, 0,889 mmol), (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,218 g, 1,066 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (0,869 g, 5,33 mmol) y ácido (3-metoxifenil)borónico (2,70 g, 17,77 mmol) se agitó en dicloroetano (5 mL) durante 5 minutos, y se observó un color amarillo pálido. A esta suspensión se agregó 6-bromo-4H-cromen-4-ona (CAS 51483-92-2) (2,0 g, 8,89 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol) y las paredes del vial se lavaron con más dicloroetano (5 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución color amarillo pálido. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato

de etilo/heptanos 5-50 % para dar el compuesto del título (2,10 g, 6,30 mmol, 70,9 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 – 6,87 (m, 4H), 5,45 (dd, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 17,0, 13,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 17,0, 3,1 Hz, 1H).

Ejemplo 47B

(*R*)- 2-(3-metoxifenil)-4-oxocroman-6-carboxilato de metilo

Un recipiente de presión de acero inoxidable de 250 mL se cargó con el Ejemplo 47A (2,0 g, 6,00 mmol), Pd-dppf (Heraeus) (0,088 g, 0,120 mmol), metanol (20 mL) y trietilamina (1,673 mL, 12,01 mmol). El reactor se desgasificó con argón varias veces seguido por monóxido de carbono y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas a 60 psi de monóxido de carbono. A la mezcla de reacción se agregó DMF (2 mL) y más catalizador, se repitió la desgasificación con argón y monóxido de carbono, y la mezcla se calentó durante 16 horas a 100°C a 60 psi de monóxido de carbono. La reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con heptano en acetato de etilo 5-30 % a lo largo de 40 minutos para dar el compuesto del título (450 mg, 1,441 mmol, 24,00 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 5,52 (dd, *J* = 13,1, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 16,9, 13,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 17,0, 3,1 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 47C

(*R*)- 4-(metoxiimino)-2-(3-metoxifenil)croman-6-carboxilato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 47B (450 mg, 1,441 mmol), acetato de sodio (236 mg, 2,88 mmol) y sal de ácido clorhídrico de O-metilhidroxilamina (120 mg, 1,441 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante LC preparativa método AA2 para dar el compuesto del título (204 mg, 0,598 mmol, 41,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 3H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 2,70 (dd, *J* = 17,2, 12,3 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 47D

(2*R*,4*R*)- 4-amino-2-(3-metoxifenil)croman-6-carboxilato de metilo

A la mezcla del Ejemplo 47C (204 mg, 0,598 mmol) en ácido acético (3 mL) se agregó óxido de platino (IV) (13,57 mg, 0,060 mmol). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en

acetato de etilo, y luego se lavó con agua. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante LC preparativa método AA2 para dar el compuesto del título (105 mg, 0,335 mmol, 56,1 % de rendimiento) como un sólido blanco, LC/MS *m/z* 297 (M-NH₂)⁺; y el Ejemplo 46A (42 mg, 0,131 mmol, 22,00 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 303 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 47E

(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-2-(3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-carboxilato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (34,8 mg, 0,144 mmol) en DMF (3 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (82 mg, 0,215 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó el Ejemplo 47D (45 mg, 0,144 mmol), y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,100 mL, 0,574 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (45 mg, 0,084 mmol, 58,3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 – 7,75 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 4H), 5,46 (td, *J* = 10,1, 6,0 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,52 (ddd, *J* = 13,3, 5,9, 2,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,10 (dtd, *J* = 9,5, 6,5, 3,2 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 537,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

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

Ejemplo 48A

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metilcroman-2-il)-*N*-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)benzamida

En un vial de 4 mL, 300 µL de una solución madre que contenía el producto del Ejemplo 16 (0,13 M, 0,039 mmol, 1,0 equivalente) y diisopropiletilamina (0,39 M, 0,12 mmol, 3,0 equivalentes) en dimetilacetamida se agregó a una solución madre que contenía hexafluorofosfato (V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,15 M en dimetilacetamida, 300 µL, 0,046 mmol, 1,2 equivalentes). Se agregó una solución madre de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (0,40 M en dimetilacetamida, 145 µL, 0,058 mmol, 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse según lo determinado mediante LC. El material se cargó directamente en un

recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa método TFA8 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 48B

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

El Ejemplo 48A se disolvió en acetonitrilo (3 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (100 µL) y la reacción inmediatamente se completó según LC. El material se cargó directamente en un recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa método TFA8 para dar el compuesto del título (25,3 mg, 94% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,87 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 1H), 5,37 – 5,19 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 3H), 3,33 – 3,28 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 4H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,53 – 1,46 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 581,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{{[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil}-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

En un vial de 4 mL, se agregaron 300 µL de una solución madre que contenía el producto del Ejemplo 16 (0,13 M, 0,039 mmol, 1,0 equivalente) y diisopropiletilamina (0,39 M, 0,12 mmol, 3,0 equivalentes) en dimetilacetamida a una solución madre que contenía hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,15 M en dimetilacetamida, 300 µL, 0,046 mmol, 1,2 equivalentes). Se agregó una solución madre de (*R*)-pirrolidin-3-ol (0,40 M en dimetilacetamida, 145 µL, 0,058 mmol, 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse según lo determinado mediante LC. El material se cargó directamente en un recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa AA8 para dar el compuesto del título (21,7 mg, 97% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,56 – 7,40 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,36 – 5,19 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,67 – 3,37 (m, 2H), 2,24 – 2,14 (m, 4H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,96 (dp, *J* = 13,0, 5,3, 4,7 Hz, 1H), 1,83 (tt, *J* = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 1,11 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 577,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

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

El Ejemplo 50 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando 3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol (23,1 mg, 97% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,90 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,39 – 5,22 (m, 2H), 4,25 (pd, *J* = 7,5, 4,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 13,9, 4,7 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,17 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 619,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

El Ejemplo 51 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol (19,1 mg, 86% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,90 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,22 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,29 – 2,19 (m, 4H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,56 – 1,49 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,17 (s, 6H), 1,12 – 1,01 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 579,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 52 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando piperidin-3-ilmetanol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol (23,0 mg, 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,55 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,17 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 1H), 5,38 – 5,20 (m, 2H), 4,22 – 3,71 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 13,0, 10,1 Hz, 1H), 2,28 – 2,15 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 1H), 1,17 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 605,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 53 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando morfolin-2-ilmetanol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol (16,5 mg, 70% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,55 – 7,44 (m, 4H), 7,38 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,36

– 5,23 (m, 2H), 4,11 – 3,92 (m, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,58 – 3,35 (m, 4H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 4H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,56 – 1,49 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 607,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

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

El Ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando 1-(aminometil)ciclobutanol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol (21,7 mg, 95% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,90 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,22 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 4H), 2,16 – 2,05 (m, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 1,14 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 591,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(3-{[3-(hidroximetil)-3-metilazetidín-1-il]carbonil}fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49, utilizando (3-metilazetidín-3-il)metanol en lugar de (*R*)-pirrolidin-3-ol, y se purificó mediante LC preparativa método AA7 (22,6 mg, 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,57 (ddt, *J* = 11,8, 7,9, 1,6 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,68 – 6,64 (m, 1H), 5,36 – 5,24 (m, 2H), 4,08 – 3,93 (m, 2H), 3,85 – 3,66 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,29 – 2,16 (m, 4H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,16 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 591,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

N-(7-bromo-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

Ejemplo 56A

oxima de 7-bromocroman-4-ona

Se trató 7-bromocroman-4-ona (CAS 18442-22-3, 0,523 g, 2,303 mmol) con clorhidrato de hidroxilamina (0,192 g, 2,76 mmol) y acetato de sodio (0,227 g, 2,76 mmol) en etanol (5 mL). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas, luego a 100 °C durante 100 horas. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y el material crudo se trituroó con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (0,429 g, 1,772 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

Ejemplo 56B

7-bromocroman-4-amina

Una solución del producto del Ejemplo 56A (360 mg, 1,487 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó a Ra-Ni 2800 suspendido en agua (194 mg, 1,487 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL. La mezcla se agitó durante 32 horas a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 11,2, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 4,16 (ddd, J = 10,8, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,00 (dq, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 1,75 (dtd, J = 13,4, 6,4, 3,0 Hz, 1H).

Ejemplo 56C

N-(7-bromo-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (80 mg, 0,330 mmol) en DMF (826 µL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (163 mg, 0,429 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó el producto del Ejemplo 56B (75 mg, 0,330 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (184 µL, 1,321 mmol). Luego de 45 minutos la mezcla se detuvo con agua, se eliminó la fase acuosa, el aceite resultante se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100 % para dar el compuesto del título (120 mg, 0,265 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (501 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,01 (td, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,36 (ddd, J = 8,7, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 1,04 (dtdd, J = 12,7, 9,4, 6,3, 3,2 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 450 (M-H)⁻.

Ejemplo 57

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El compuesto del título se aisló de la cromatografía en fluido supercrítico preparativa con un tiempo de retención de 5,1 minutos como se describe en el Ejemplo 22E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,29

(m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(2R)-2-[3-(hidroximetil)fenil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

A una solución de 3-((2R)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)croman-2-il)benzoato de metilo (25 mg, 0,049 mmol) como una mezcla de diastereómeros del Ejemplo 8D en tetrahidrofurano (164 µL) y metanol (82 µL) se agregó tetrahidroborato de sodio (1,864 mg, 0,049 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos se agregó más tetrahidroborato de sodio (1,864 mg, 0,049 mmol). Luego de 2 horas, se agregó más borhidruro de sodio aproximadamente cada 8 horas durante 48 horas. La reacción se detuvo con 2 mL de acetato de amonio acuoso, luego se extrajo con metil-tert-butiléter y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-100 % para dar el compuesto del título (20 mg, 0,042 mmol, 85 % de rendimiento) como una mezcla diastereomérica con relación 6:4. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 5H), 7,01 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 0,6H), 5,52 – 5,45 (m, 0,4H), 5,39 (d, J = 8,9 Hz, 0,4H), 5,19 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 0,4H), 5,05 (ddd, J = 7,3, 4,4, 2,9 Hz, 0,6H), 4,81 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 0,6H), 4,75 – 4,69 (m, 2H), 2,50 (ddd, J = 13,2, 6,0, 2,0 Hz, 0,4H), 2,30 (dt, J = 14,3, 2,8 Hz, 0,6H), 2,21 (ddd, J = 14,2, 11,0, 4,7 Hz, 0,6H), 1,72 – 1,64 (m, 2,4H), 1,12 – 1,03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,165 mmol) en DMF (413 µL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (82 mg, 0,215 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó sal de ácido sulfúrico de 7-metoxicroman-4-amina (45,8 mg, 0,165 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (92 µL, 0,661 mmol). Luego de 45 minutos la mezcla se detuvo con bicarbonato acuoso saturado, y se eliminó la fase acuosa. El aceite resultante se trituró con agua para dar una sustancia viscosa rosada, que se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-50 % para dar el compuesto del título (61 mg, 0,151 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,98

(q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,45 (ddd, $J = 9,6, 5,8, 2,7$ Hz, 1H), 1,36 (ddd, $J = 8,6, 5,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,11 - 0,97 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

En un vial de 4 mL, se agregaron 300 μ L de una solución madre que contenía ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (0,25 M, 0,073 mmol, 1,0 equivalente) y diisopropiletilamina (0,74 M, 0,22 mmol, 3,0 equivalentes) en dimetilacetamida a una solución madre que contenía hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,30 M en dimetilacetamida, 300 μ L, 0,089 mmol, 1,2 equivalentes). Se agregó una solución madre de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina (0,40 M en dimetilacetamida, 278 μ L, 0,111 mmol, 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a 50 °C hasta completarse según lo determinado mediante LC. El material se cargó directamente en un recolector de muestras automático Gilson GX-271 y se purificó usando LC preparativa método TFA4 para dar el compuesto del título (27,1mg, 76% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,44 – 7,25 (m, 7H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 1H), 5,22 (dd, $J = 11,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,19 – 1,93 (m, 2H), 1,50 (dt, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 480,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

N-[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 61(33,7mg, 83% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,38 – 5,17 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,50 (dt, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,15 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 548,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El clorhidrato del Ejemplo 62 (39,4 mg, 98% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metoxi-croman-4-ilamina en lugar de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v))

δ 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 – 6,90 (m, 4H), 6,51 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 5,19 – 5,04 (m, 1H), 3,77 – 3,75 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,20 – 1,95 (m, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 1,21 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 540,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

N-[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 63 (26,5 mg, 69% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,56 – 7,39 (m, 4H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 1H), 5,27 – 5,16 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,53 – 1,46 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,14 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 514,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 64 (34,8 mg, 91% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(4-trifluorometil-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 2H), 2,21 – 2,01 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,11 – 1,03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 518,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

N-[2-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 65 (35,8 mg, 99% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(2-cloro-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,55 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,07 (m, 4H), 6,98 – 6,76 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 1H), 1,56 – 1,31 (m, 2H), 1,18 – 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 66

N-[2-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 66 (15,2 mg, 39% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando 2-(3,4-dicloro-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,01 (m, 5H), 6,94 – 6,76 (m, 2H), 5,39 – 5,28 (m, 0,5H), 5,26 – 5,23 (m, 0,5H), 5,19 (dd, $J = 8,6, 4,0$ Hz, 0,5H), 4,99 – 4,86 (m, 0,5H), 2,31 – 1,98 (m, 2H), 1,55 – 1,38 (m, 2H), 1,11 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 468,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 67

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 67 (15,2 mg, 45% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-fenil-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,56 – 7,00 (m, 11H), 6,98 – 6,77 (m, 2H), 5,46 – 5,32 (m, 0,7H), 5,30 – 5,19 (m, 1H), 4,90 (t, $J = 3,9$ Hz, 0,3H), 2,25 – 2,00 (m, 2H), 1,56 – 1,33 (m, 2H), 1,12 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 450,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 68

N-[2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 68 (27,1 mg, 75% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,59 – 7,40 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 1H), 6,93 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 5,32 – 5,21 (m, 1H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,14 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 484,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 69

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 69 (33,4 mg, 88% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de

clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,31 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,29 – 7,07 (m, 3H), 7,07 – 6,91 (m, 3H), 6,91 – 6,72 (m, 3H), 5,37 – 5,27 (m, 0,5H), 5,14 (dd, $J = 11,1$, 2,4 Hz, 0,5H), 5,06 (dd, $J = 9,3$, 3,3 Hz, 0,5H), 4,94 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,5H), 3,82 – 3,72 (m, 6H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 1,59 – 1,32 (m, 2H), 1,14 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 510,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 70

N-[2-(3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 70 (31,0 mg, 86% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando clorhidrato de 2-(3-cloro-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,47 – 7,24 (m, 5H), 7,24 – 7,00 (m, 4H), 6,95 – 6,71 (m, 2H), 5,30 (dd, $J = 10,9$, 6,1 Hz, 0,4H), 5,23 (dd, $J = 11,3$, 2,4 Hz, 0,4H), 5,16 (dd, $J = 8,0$, 4,5 Hz, 0,6H), 4,90 (t, $J = 4,9$ Hz, 0,6H), 2,27 – 1,95 (m, 2H), 1,55 – 1,32 (m, 2H), 1,10 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 484,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 71

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[2-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 71 (32,8 mg, 95% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, utilizando 2-(4-fluoro-fenil)-croman-4-ilamina en lugar de clorhidrato de 7-metoxi-2-fenil-croman-4-ilamina. El material crudo se purificó usando LC preparativa método TFA1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,51 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,27 – 7,01 (m, 6H), 6,96 – 6,73 (m, 2H), 5,32 (dd, $J = 11,1$, 6,2 Hz, 0,5H), 5,22 (dd, $J = 11,4$, 2,3 Hz, 0,5H), 5,15 (t, $J = 6,3$ Hz, 0,5H), 4,93 (t, $J = 4,8$ Hz, 0,5H), 2,27 – 2,02 (m, 2H), 1,55 – 1,37 (m, 2H), 1,07 (dd, $J = 7,0$, 2,9 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 468,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 72

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

Una solución madre de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico y N,N-diisopropiletilamina (0,218 M y 0,654 M en dimetilacetamida, respectivamente, 284 μL , 0,061 mmol de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (1,0 equivalente) y 0,18 mmol de N,N-diisopropiletilamina (3,0 equivalentes)), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,26 M en dimetilacetamida, 284 μL , 0,074 mmol, 1,2 equivalentes), y 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina (Von P. Pfeiffer et al., *Justus Liebigs*

Annalen der Chemie (1949), 564, 208-19) (0,40 M en dimetilacetamida, 232 μL , 0,093 mmol, 1,5 equivalentes) se aspiraron de sus viales de origen respectivos, se mezclaron en un tubo de mezclado de PFA (perfluoroalcoxi) (0,2 mm de diámetro interno), y se cargó en un bucle de inyección. El segmento de reacción se inyectó en el reactor de flujo (espiral de Hastelloy, 0,75 mm de diámetro interno, 1,8 mL de volumen interno) configurado a 100 °C, y se pasó a través del reactor a 180 $\mu\text{L min}^{-1}$ (10 minutos de tiempo de residencia). Al salir del reactor, la reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando LC preparativa método TFA1 para dar el compuesto del título (10,69 mg, 49% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,77 – 6,61 (m, 4H), 6,50 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,46 (s, 0H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 554,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 73

N-(3-bencil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 73 (5,56 mg, 19% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando 3-bencil-croman-4-ilamina (Von P. Pfeiffer et al., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* (1949), 564, 208-19) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,52 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 6,96 (m, 9H), 6,94 – 6,82 (m, 1H), 6,81 – 6,68 (m, 1H), 4,95 – 4,82 (m, 1H), 4,05 – 3,79 (m, 2H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,40 – 2,17 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 2H), 1,21 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 464,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 74

N-[(4R)-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 74 (2,9 mg, 11% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (4R)-2,2-dietilcroman-4-amina ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxibutanodioico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 1H), 5,16 – 5,03 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,64 – 1,32 (m, 6H), 1,16 – 1,07 (m, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 1H), 0,90 – 0,76 (m, 7H); MS (APCI+) m/z 430,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 75

N-[(4R)-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 75 (10,1 mg, 42% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (4*R*)-2,2-bis(fluorometil)croman-4-amina ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,21 – 5,08 (m, 1H), 4,69 – 4,39 (m, 4H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 1,15 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 438,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

N-[(4*R*)-7-cloro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 76 (3,3 mg, 12% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (4*R*)-7-cloro-2,2-dimetil-croman-4-amina ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 436,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4*R*)-8-fluoro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 77 (1,4 mg, 5% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (4*R*)-8-fluoro-2,2-bis(fluorometil)croman-4-amina ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 5,23 – 5,12 (m, 1H), 4,74 – 4,43 (m, 4H), 2,19 – 1,96 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,21 – 1,03 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 456,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4*R*)-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclopentan]-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 78 (2,9 mg, 10% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (4*R*)-espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-amina ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz,

1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 11,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,06 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,86 – 1,46 (m, 10H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 428,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4*R*)-7-fluoro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 79 (4,2 mg, 15% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (4*R*)-7-fluoro-2,2-bis(fluorometil)croman-4-amina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 1H), 6,78 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 10,3, 2,6$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 11,3, 6,4$ Hz, 1H), 4,71 – 4,40 (m, 4H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,15 – 1,03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-2-metil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 80 (7,64 mg, 25% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-2-metil-7-(trifluorometil)croman-4-amina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 5,15 (dd, $J = 11,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 1H), 2,11 (dd, $J = 13,7, 6,4$ Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,15 – 1,01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*R*,4*R*)-2-(difluorometil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 81 (10,7 mg, 40% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (2*R*,4*R*)-2-difluorometil-2-metil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 6,02 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 5,26 – 5,12 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,82 (dd, $J = 12,9, 6,0$ Hz, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,17 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 438,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 82 (9,4 mg, 35% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (2*S*,4*R*)-2-difluorometil-2-metil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H), 5,16 (dt, *J* = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,14 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 438,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

N-[(2*S*,4*R*)-7-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 83 (9,7 mg, 33% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (2*S*,4*R*)-7-cloro-2-difluorometil-2-metil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,12 (t, *J* = 54,7 Hz, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 14,1, 6,3 Hz, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,15 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

N-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 84 (11,2 mg, 38% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando clorhidrato de (2*R*,4*R*)-7-cloro-2-difluorometil-2-metil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,04 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 5,15 (dt, *J* = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,83 (dd, *J* = 13,0, 6,1 Hz, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,17 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(2*S*,4*R*)-2-metil-2-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-croman-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 85 (9,1 mg, 32% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, clorhidrato de utilizando (2*S*,4*R*)-2-metil-2-trifluorometil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 12,0, 6,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J* = 14,6, 6,1 Hz, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 4H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,21 – 1,01 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 456,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4*R*)-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-croman-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 86 (4,1 mg, 15% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxisuccinato de (*R*)-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-amina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 6,69 (td, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 10,6, 2,6 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,19 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 420,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

N-[(4*R*)-7-cloro-2,2-bis(fluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-croman-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 87 (2,7 mg, 9% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (*R*)-7-cloro-2,2-bis-fluorometil-croman-4-ilamina ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxi-succínico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 4,71 – 4,40 (m, 4H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4*S*)-6-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-croman-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 88 (1,8 mg, 7% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (*S*)-6-fluoro-2,2-dimetil-croman-4-ilamina con ácido (2*R*,3*R*)-2,3-

dihidroxi-succínico (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 8,6, 3,3$ Hz, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 2H), 5,14 – 5,01 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,14 – 1,03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 420,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 89

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[(4S)-6-fluoro-3,4-dihidroespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 89 (2,0 mg, 8% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (S)-6-fluoroespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-amina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz, 1H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 5,07 (dd, $J = 11,5, 5,9$ Hz, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 1,96 (m, 4H), 1,94 – 1,62 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 432,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 90

N-[(4R)-8-cloro-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-croman-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 90 (5,3 mg, 19% de rendimiento) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 72, utilizando (R)-8-cloro-7-fluoro-2,2-dimetil-croman-4-ilamina (WO2010045402A1) en lugar de 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metoxi-croman-4-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 1H), 6,90 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,20 – 1,00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 454,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 91

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-(3,4-dimetoxibencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-croman-4-il]ciclopropancarboxamida

Una solución madre de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico y N,N-diisopropiletilamina (0,218 M y 0,654 M en dimetilacetamida, respectivamente), 284 μL , 0,061 mmol de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (1,0 equivalente) y 0,18 mmol de N,N-diisopropiletilamina (3,0 equivalentes)), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,26 M en dimetilacetamida, 284 μL , 0,074 mmol, 1,2 equivalentes), y 3-(3,4-dimetoxi-bencil)-7-metoxi-croman-4-ilamina (Von P. Pfeiffer et al.,

Justus Liebigs Annalen der Chemie (1949), 564, 208-19) (0,40 M en dimetilacetamida, 232 μ L, 0,093 mmol, 1,5 equivalentes) se mezclaron en un vial de 4 mL a temperatura ambiente. La reacción resultó completa según LC y la mezcla de reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando LC preparativa método TFA1 para dar el compuesto del título (9,9 mg, 29% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 11,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,67 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 2H), 1,14 – 1,07 (m, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 554,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 92

4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[croman-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 92A

7-fluoro-4-hidroxiespiro[croman-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 7-fluoro-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo (CAS# 936648-33-8, MFCD12912048) (500 mg, 1,491 mmol) en metanol (7 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH_4 (113 mg, 2,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró a aproximadamente 2 mL de volumen y se detuvo con ácido acético 10 % en agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 20 % - 100 % para dar el compuesto del título (0,5 g, 1,482 mmol, 99 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,38 (dd, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 6,65 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,2, 2,5$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,83 (bs, 2H), 3,19 (dt, $J = 29,3, 13,2$ Hz, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,11 (dd, $J = 13,7, 6,0$ Hz, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,88 (dd, $J = 13,8, 7,9$ Hz, 1H), 1,77 (dq, $J = 13,7, 3,1$ Hz, 1H), 1,65 (ddd, $J = 13,5, 11,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,56 (ddd, $J = 13,7, 11,9, 4,8$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 92B

4-azido-7-fluoro-espiro[croman-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 92A (0,5 g, 1,482 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,447 ml, 2,96 mmol) seguido por azida de difenilfosforilo (0,544 ml, 2,52 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se particionó entre *tert*-butil-metiléter (30 mL) y NaOH 1 M (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (10 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso 1% (2 x 20 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se

sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 % - 33 % de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 – 7,18 (m, 2H), 6,69 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (dt, *J* = 22,9, 12,3 Hz, 2H), 2,13 (dd, *J* = 13,9, 6,0 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 14,1, 2,9 Hz, 1H), 1,77 (dq, *J* = 13,9, 3,0 Hz, 1H), 1,72 – 1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 92C

4-amino-7-fluoroespiro[croman-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 92B (0,23 g, 0,635 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se trató con agua (0,5 mL), se trató con trifenilfosfina (0,333 g, 1,269 mmol) y se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en *tert*-butil-metiléter (20 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 % - 100 % de [acetato de etilo:etanol 3:1] en acetato de etilo, luego eluyendo con acetato de etilo:etanol:solución saturada de NH₄OH 75:25:2 para dar el compuesto del título (0,15 g, 0,446 mmol, 70,3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,64 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,9, 6,2 Hz, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 2H), 3,31 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,07 (dd, *J* = 13,4, 6,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,61 (m, 6H), 1,54 – 1,41 (m, 10H).

Ejemplo 92D

4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromen-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 92C (0,15 g, 0,446 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,186 g, 0,490 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (0,108 g, 0,446 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con trietilamina (0,124 mL, 0,892 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso 5% (20 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptano 50 % - 100 %, luego eluyendo con un gradiente de 0 % - 100 % de acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] para dar el compuesto del título (220 mg, 0,392 mmol, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 6,59 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,11 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 1,82 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,48 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,16 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 559 (M-H)⁺.

Ejemplo 93

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il)ciclopropancarboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 92D (210 mg, 0,375 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL) se calentó a 60 °C durante 2 minutos, se concentró, y se particionó entre *tert*-butil-metiléter (30 mL) y NaOH 1 M (10 mL). La capa de *tert*-butil-metiléter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,14 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 6,58 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,26 – 5,18 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,14 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 1,85 – 1,46 (m, 8H), 1,14 – 1,05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Al producto del Ejemplo 23E (60 mg, 0,115 mmol), y 2-metoxietanol (13,08 mg, 0,172 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó trifenilfosfina (60,1 mg, 0,229 mmol), seguido por adición en porciones de azodicarboxilato de di-*t*-butilo (52,8 mg, 0,229 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-50% de acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (60 mg, 0,103 mmol, 90 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,41 (td, *J* = 10,3, 9,8, 6,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 11,2, 1,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 5,6, 3,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,50 (ddd, *J* = 13,3, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,06 (q, *J* = 2,4 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 580 (M-H)⁻.

Ejemplo 95

3-[(2*R*,4*R*)-7-(benciloxi)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 94 utilizando fenilmetanol en lugar de 2-metoxietanol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 6H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 15,3, 8,4 Hz, 2H), 6,58 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,42 (td, *J* = 10,3, 9,8, 6,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,07 (td, *J* = 3,6, 2,1 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 612 (M-H)⁻.

Ejemplo 96

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

Ejemplo 96A

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)croman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 94, utilizando 2-hidroxiacetato de metilo en lugar de 2-metoxietanol. LC/MS *m/z* 596 (M+H)⁺.

Ejemplo 96B

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

Se agitaron el Ejemplo 96A (60 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de litio (24 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La purificación de la mezcla mediante LC preparativa método TFA2 dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), MS (ESI-) *m/z* 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 97

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

La mezcla del Ejemplo 94 (50 mg, 0,086 mmol) e hidróxido de litio (12,35 mg, 0,516 mmol) en metanol (2 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La purificación de la mezcla de reacción mediante LC preparativa método AA2 dio el compuesto del título. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,71 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 98

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

La mezcla del Ejemplo 95 (60 mg, 0,098 mmol) e hidróxido de litio (14,05 mg, 0,587 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora y el análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La purificación de la mezcla de reacción mediante LC preparativa método AA2 dio el compuesto del título (43 mg, 73,3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 6H), 7,09 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 30,6 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,52 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,07 (s, 2H); MS (ESI-) *m/z* 598 (M-H)⁻.

Ejemplo 99

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1'-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il}ciclopropancarboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 93 (9,8 mg, 0,021 mmol) en metanol (0,3 mL) se trató con un exceso de (S)-glicidol (20 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (2 mL), se diluyó con heptanos (2 mL), y directamente se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 % - 100 % [3:1 acetato de etilo: metanol] en acetato de etilo para dar el compuesto del título (5,6 mg, 10,48 μmol, 49,2 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 6,60 (td, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 5,37 – 5,29 (m, 1H), 5,21 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,74 (m, 1H), 3,52 (dd, *J* = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,74 – 2,53 (m, 3H), 2,46 (dt, *J* = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 2,42 – 1,97 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 4H), 1,55 (dd, *J* = 13,3, 10,5 Hz, 1H), 1,11 (dd, *J* = 3,1, 1,6 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 533 (M-H)⁻.

Ejemplo 100

4'-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7'-fluoro-3',4'-dihidro-1H-espiro[azetidin-3,2'-cromene]-1-carboxilato de bencilo

Ejemplo 100A

3-(2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de diisopropilamina (1,573 mL, 11,04 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL) se enfrió a -10 °C, se trató por goteo con 2,5 M n-BuLi en hexanos (4,41 mL, 11,04 mmol), se agitó a -10 °C durante 5 minutos, se trató por goteo con una solución de 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (0,81 g, 5,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se agitó entre -10 °C y 0 °C durante 1 hora, se enfrió a -60 °C, se trató por goteo con una solución de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de bencilo (1,402 g, 6,83 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a lo largo de 15 minutos, se agitó entre -60 °C y -50 °C durante 10 minutos, se trató con una solución acuosa 10 % de KH₂PO₄ (50 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con

salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 20 % - 100 % para dar el compuesto del título (1,35 g, 3,76 mmol, 71,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 5H), 6,71 – 6,63 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,50 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 100B

7'-fluoro-4'-oxoespiro[azetidin-3,2'-croman]-1-carboxilato de bencilo

Una solución del producto del Ejemplo 100A (1,25 g, 3,48 mmol) en piridina (2,81 mL, 34,8 mmol) se enfrió a 0 °C, se trató por goteo con anhídrido trifluoroacético (0,737 mL, 5,22 mmol) a lo largo de 20 minutos, se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató por goteo con más anhídrido trifluoroacético (0,5 mL), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con más anhídrido trifluoroacético (0,7 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con etanol (10 mL), se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6 mL), se agitó a 50 °C durante 5 minutos, se trató con más 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1 mL), se agitó a 50 °C durante 15 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con *tert*-butil-metiléter (75 mL) y se lavó con agua (25 mL), se lavó con HCl 1 M (2 x 25 mL), se lavó con NaOH 1 M (2 x 25 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 15 % - 50 % de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título (0,54 g, 1,582 mmol, 45,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 6,79 (td, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 4,04 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 100C

7'-fluoro-4'-hidroxiespiro[azetidin-3,2'-croman]-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 92A, utilizando el producto del Ejemplo 100B en lugar de 7-fluoro-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidina]-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,37 – 7,27 (m, 6H), 6,69 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,38 (dd, *J* = 14,0, 4,9 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 100D

4'-azido-7'-fluoro-espiro[azetidin-3,2'-croman]-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 92B, utilizando el producto del Ejemplo 100C en lugar del producto del Ejemplo 92A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 – 7,29 (m, 5H), 7,21 (dd, *J* = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H),

6,66 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 14,1, 4,6$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 14,1, 4,9$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 100E

4'-amino-7'-fluoroespiro[azetidin-3,2'-croman]-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 92C, utilizando el producto del Ejemplo 100D en lugar del producto del Ejemplo 92B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (bs, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 6H), 6,67 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 10,0, 2,6$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,24 – 4,14 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J = 13,4, 5,3$ Hz, 1H), 1,99 (dd, $J = 13,3, 9,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 100F

4'-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7'-fluoro-3',4'-dihidro-1H-espiro[azetidin-3,2'-cromene]-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 100E (86 mg, 0,251 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (201 mg, 0,528 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (122 mg, 0,502 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con trietilamina (140 μ L, 1,005 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso 10% (10 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptano 50 % - 100 %s para dar el compuesto del título (90 mg, 0,159 mmol, 63,2 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40 – 7,29 (m, 5H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 2H), 6,63 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 9,8, 2,6$ Hz, 1H), 5,33 – 5,27 (m, 1H), 5,20 – 5,09 (m, 3H), 4,09 – 3,95 (m, 4H), 2,41 (dd, $J = 13,5, 5,7$ Hz, 1H), 1,97 (dd, $J = 13,5, 9,1$ Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,15 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 101

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7-fluoro-1'-(metilsulfonil)-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il]ciclopropancarboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 93 (11,1 mg, 0,024 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 mL) se trató con trietilamina (0,03 mL), y cloruro de metansulfonilo (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y HCl 1 M (10 mL). Las fases se separaron. La fase en acetato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 % - 100 % para dar el compuesto del título

(11,6 mg, 0,022 mmol, 89 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,62 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 10,0, 2,6$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,27 – 5,18 (m, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,16 (dt, $J = 11,8, 7,4$ Hz, 1H), 2,92 (td, $J = 12,0, 2,9$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,12 (dd, $J = 13,4, 6,3$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,84 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 3H), 1,15 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$.

Ejemplo 102

N-(1'-acetil-7-fluoro-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 93 (11,1 mg, 0,024 mmol) en piridina (0,3 mL) se trató con anhídrido acético (2 gotas) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre *tert*-butil-metiléter (30 mL) y HCl 1 M (15 mL). Las fases se separaron y la fase en *tert*-butil-metiléter se lavó con NaOH 1 M (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 % - 100 % de [3:1 acetato de etilo:etanol] en acetato de etilo para dar el compuesto del título (10 mg, 0,020 mmol, 83 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (dt, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 16,6, 7,1$ Hz, 2H), 6,61 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 10,1, 5,2, 2,6$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,25 – 5,18 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 18,9, 14,3$ Hz, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1,5H), 3,35 (ddd, $J = 13,9, 12,1, 3,0$ Hz, 0,5H), 3,17 – 3,09 (m, 0,5H), 2,89 (td, $J = 12,8, 3,1$ Hz, 0,5H), 2,14 – 2,06 (m, 4H), 1,89 (ddd, $J = 19,2, 14,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,79 – 1,47 (m, 6H), 1,14 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 501 (M-H) $^-$.

Ejemplo 103

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-cromen]-4-il)ciclopropancarboxamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 100F (81 mg, 0,143 mmol), 10 % Pd sobre carbono (15 mg) y alcohol isopropílico (1 mL) se agitó bajo una atmósfera de H_2 usando un balón durante 1 hora a temperatura ambiente, se calentó a 60 °C durante 5 minutos, y se agitó nuevamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título (63,2 mg, 0,146 mmol, 102 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,5, 6,4$ Hz, 1H), 6,60 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,21 – 5,13 (m, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 13,4, 5,7$ Hz, 1H), 1,90 (dd, $J = 13,4, 9,4$ Hz, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,15 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 433 (M+H) $^+$.

Ejemplo 104

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7'-fluoro-1-(metilsulfonil)-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-cromen]-4'-il]ciclopropancarboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 101, utilizando el producto del Ejemplo 103 en lugar del producto del Ejemplo 93. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,16 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz, 1H), 6,65 (td, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 9,7, 2,5$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,21 – 5,13 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (dd, $J = 13,4, 5,7$ Hz, 1H), 1,97 (dd, $J = 13,4, 9,5$ Hz, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,13 (s, 2H); MS (ESI) m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 105

N-(1-acetil-7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidín-3,2'-cromen]-4'-il)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropancarboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 102, utilizando el producto del Ejemplo 103 en lugar del producto del Ejemplo 93, dio el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,18 – 7,11 (m, 2H), 7,01 (ddd, $J = 25,6, 8,4, 6,2$ Hz, 2H), 6,65 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,56 (dt, $J = 9,7, 2,9$ Hz, 1H), 5,38 – 5,28 (m, 1H), 5,23 – 5,14 (m, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 4H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,77 – 1,64 (m, 2H), 1,17 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 106

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

Ejemplo 106A

3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(2-fluoroetoxi)croman-2-il)benzoato de metilo

Al Ejemplo 23E (65 mg, 0,124 mmol) y 2-fluoroetanol (11,93 mg, 0,186 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó trifenilfosfina (65,1 mg, 0,248 mmol), y luego se agregó azodicarboxilato de di-tert-butilo (57,2 mg, 0,248 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El solvente se eliminó y residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente 5-40% de acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (63 mg, 90%). LC/MS m/z 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 106B

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

El Ejemplo 106A (60 mg, 0,105 mmol) e hidróxido de litio acuoso 2 M (0,5 mL) en metanol (2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL) a la mezcla. La mezcla se ajustó con HCl 2 M hasta pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió

mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (43 mg, 74 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,6-2,55 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 554 (M-H)⁻.

Ejemplo 107

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[1'-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il]ciclopropancarboxamida

Ejemplo 107A

1'-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-7-metoxiespiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

A ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (112 mg, 0,952 mmol) en DMF (4 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (543 mg, 1,427 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición secuencial de 7-metoxiespiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona, ácido clorhídrico (CAS 1031416-37-1, MFCD11973587) (270 mg, 0,952 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,663 mL, 3,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-50% acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (305 mg, 92 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 107B

(*E*)-3-hidroxi-1-(7-metoxi-4-(metoxiimino)espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

Una mezcla del Ejemplo 107A, *O*-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (144 mg, 1,727 mmol) y acetato de sodio (142 mg, 1,727 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se colocó en acetato de etilo, y luego se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La purificación mediante LC preparativa método AA2 dio el compuesto del título (300 mg, 92 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 107C

1-(4-amino-7-metoxiespiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona

El Ejemplo 107B (300 mg, 0,797 mmol) y platino 5% (155 mg, 0,040 mmol) en ácido acético (5 mL) se cargó con 30 psi de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante LC preparativa método TFA2 para dar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (110 mg, 0,316 mmol, 39,6 % de rendimiento). LC/MS *m/z* 350 (M+2H)⁺.

Ejemplo 107D

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[1'-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,4'-piperidin]-4-il]ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (57,6 mg, 0,238 mmol) en DMF (4 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (123 mg, 0,324 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición secuencial del Ejemplo 107C (100 mg, 0,216 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,151 mL, 0,865 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La purificación de la mezcla de reacción mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con acetato de etilo 5-50% en heptano dio el compuesto del título (35 mg, 28,3 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 60,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (dd, *J* = 9,9, 5,6 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 69,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 1,93 (dq, *J* = 14,2, 2,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,49 (m, 6H), 1,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 6H), 1,10 (td, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

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

Ejemplo 108A

7-(trifluorometil)-4*H*-cromen-4-ona

Una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)etanona (400 mg, 1,959 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,286 mL, 2,155 mmol) se calentó a 120 °C durante 2 horas, y se enfrió. El sólido anaranjado precipitado se recogió por filtración, se lavó con heptano, y se secó para dar (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-trifluorometil-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona que se disolvió en diclorometano (120 mL) y se trató con HCl concentrado (15 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La fase acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL x 2), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano 5-30 % para dar el compuesto del título (310 mg, 73,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 108B

3-(4-oxo-7-(trifluorometil)croman-2-il)benzoato de (*R*)-metilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (46,6 mg, 0,140 mmol), (*S*)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (34,3 mg, 0,168 mmol), hexafluorofosfato(V) de amonio (137 mg, 0,841 mmol), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (504 mg, 2,80 mmol) y dicloroetano (5 mL) se agitaron en un vial (20 mL) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla el Ejemplo 108A

(300 mg, 1,41 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se eliminaron al vacío y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 80 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano 5-40 % para dar el compuesto del título (230 mg, 46,9 % de rendimiento).

Ejemplo 108 C

3-(4-(metoxiimino)-7-(trifluorometil)croman-2-il)benzoato de (R)-metilo

Una mezcla del Ejemplo 108B (230 mg, 2,53 mmol), acetato de sodio (108 mg, 1,31 mmol) y O-metilhidroxilamina, y ácido clorhídrico (110 mg, 1,31 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El compuesto del título (225 mg, 90 % de rendimiento) se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/z 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 108D

3-((2R,4R)-4-amino-7-(trifluorometil)croman-2-il)benzoato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 108C (270 mg, 0,712 mmol) y ácido acético (30 mL) se agregó platino 5%/carbón húmedo (90 mg, 0,190 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 32 horas a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante LC preparativa método TFA2 para dar el compuesto del título y 3-((2R,4R)-4-amino-7-(trifluorometil)croman-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 108E

3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(trifluorometil)croman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (76 mg, 0,313 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (162 mg, 0,427 mmol) en DMF (4 mL) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición secuencial del Ejemplo 108D (150 mg, 0,48 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,198 mL, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La purificación mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano 5-40 % para dar el compuesto del título (45 mg, 27,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 5,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,28

(dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 2,53 (ddd, $J = 13,5, 6,2, 2,1$ Hz, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,12 (td, $J = 6,6, 3,2$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 574 (M-H)⁻

Ejemplo 108F

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

Una mezcla del Ejemplo 108E (40 mg, 0,07mmol) y 2 M NaOH (0,2 mL) en metanol (1 mL) se agitó a 35 °C durante 2 horas y el solvente se eliminó al vacío. Agua (0,5 mL) se agregó al residuo y el pH se ajustó a 1~2. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (33mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 6H), 5,71 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 13,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,15 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 560 (M-H)⁻.

Ejemplo 109

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

Ejemplo 109A

3-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(trifluorometil)croman-2-il)ciclohexancarboxilato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (52,2 mg, 0,215 mmol) en DMF (1 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (112 mg, 0,294 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó secuencialmente 3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-(trifluorometil)croman-2-il)ciclohexancarboxilato de metilo (70 mg, 0,196 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,136 mL, 0,784 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La purificación mediante cromatografía en cartucho de gel de sílice de 12 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano 5-40 % dio el compuesto del título (40 mg, 0,069 mmol, 35,1 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z 581,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 109B

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

Una mezcla del Ejemplo 109A (36 mg, 0,062 mmol) y NaOH acuoso (2 M, 0,2 mL) en metanol (1 mL) se agitó a 35 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó, y agua (0,5 mL) se agregó. El pH de la mezcla se ajustó a 1~2. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (28 mg, 80 %), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 – 6,97 (m, 6H), 5,49 –

5,24 (m, 2H), 3,98 (dt, $J = 11,4, 6,3$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 13,2, 5,3$ Hz, 2H), 2,10 – 1,86 (m, 3H), 1,72 (ddd, $J = 27,0, 10,1, 3,8$ Hz, 4H), 1,58 – 1,41 (m, 2H), 1,35 (q, $J = 12,8, 11,7$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H),); MS (ESI+) m/z 567,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 110A

(*R*)- 4-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Un vial de 20 ml se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,264 g, 0,795 mmol), (*S*)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,195 g, 0,954 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (0,777 g, 4,77 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (2,86 g, 15,89 mmol). La reacción se agitó en dicloroetano (5 mL) durante 5 minutos, y se observó una suspensión de color marrón pálido. A esta suspensión se agregó el Ejemplo 5A (1,4 g, 7,95 mmol) y agua (0,716 mL, 39,7 mmol) y las paredes del vial se lavaron con más dicloroetano (5 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución roja. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-60 % a lo largo de 20 minutos, un sólido blanco precipitó en el medio de la recolección de fracciones y obturó la línea hacia dentro de la unidad de detección de IR. La línea de salida se desobturó y el sólido blanco se filtró, el material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía nuevamente usando un cartucho de 12 g eluyendo con 100 % diclorometano para dar un sólido blanco que se combinó para dar el compuesto del título (1,6 g, 5,12 mmol, 64,5 % de rendimiento)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 5,77 (dd, $J = 12,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 3,14 (dd, $J = 16,8, 12,9$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 16,7, 3,1$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 110B

(*R*)- 4-(7-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 110A (0,6 g, 1,921 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,241 g, 2,88 mmol) en piridina (1,921 mL) en un vial de 20 ml se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y 65 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en metanol/diclorometano 10 % y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, y se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se enjuagó con diclorometano/hexano 10 % y se recolectó mediante filtración para dar los compuestos del título como un sólido blanco (0,581 g, 1,702 mmol, 89 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 - 7,96

(m, 2H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 17,1, 11,9 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 110C

4-((2R,4R)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 110B (580 mg, 1,69 mmol) y ácido acético (20 mL) se agregó platino (180 mg, 0,923 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 32 horas a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash en un cartucho de 24 g, y se eluyó con acetato de etilo/heptano 5-70 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (240 mg, 0,766 mmol, 45,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 11,9, 1,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (ddd, J = 13,1, 5,7, 1,9 Hz, 1H), 1,72 (dt, J = 13,0, 11,4 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 110D

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

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (83 mg, 0,345 mmol) en DMF (1 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (183 mg, 0,483 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó secuencialmente el Ejemplo 110C (108 mg, 0,345 mmol) y trietilamina (0,144 mL, 1,034 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se agregó agua (10 mL). El precipitado blanco resultante se filtró y se purificó mediante cromatografía flash en un cartucho de 12 g, eluyendo con acetato de etilo/heptano 5-60 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (126 mg, 0,234 mmol, 68,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 9,5, 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 536 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

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

A una solución del producto del Ejemplo 110D (81 mg, 0,151 mmol) en etanol (1 mL) y tetrahidrofurano (0,4 mL) se agregó hidróxido de sodio 3 N (0,201 mL, 0,603 mmol). La reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con HCl (1 N, 1 mL), y se agregó agua (2 mL). Los materiales orgánicos se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno para dar un precipitado blancuzco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y luego se purificó mediante cromatografía flash en un cartucho de gel de sílice de 12 g, y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos 5-90 % a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título (65 mg, 0,124 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,39 - 5,28 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,04 (td, J = 7,9, 2,3 Hz, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,03 (q, J = 2,6 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M-H)⁻.

Ejemplo 112

rac-3-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 112A

3-(3-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-3-hidroxiopropanoil)benzoato de metilo

Una solución de 3-acetilbenzoato de metilo (1 g, 5,61 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se enfrió a -78 °C, se trató por goteo con 1 M bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (7,30 mL, 7,30 mmol), se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató por goteo con una solución de 6-cloro-2-fluoronicotinaldehído (0,895 g, 5,61 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató con solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y la mezcla se dejó calentar a cerca de la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 20 % - 100 % para dar el compuesto del título (1,35 g, 4,00 mmol, 71,2 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,53 (dt, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 18,0, 2,4 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 18,0, 9,3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 112B

Una solución del producto del Ejemplo 112A (1,35 g, 4,00 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) bajo N₂ se enfrió a -78 °C, se trató con 1 M dietilmetoxiborano en tetrahidrofurano (4,40 mL, 4,40 mmol), se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató con NaBH₄ (0,166 g, 4,40 mmol), se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se trató con ácido acético (4 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró casi a sequedad. El residuo se particionó entre *tert*-butil-metiléter (aproximadamente

30 mL) y 0,5 M NaOH (40 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (dos veces), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (1,38 g, 4,06 mmol, 102 % de rendimiento) como una mezcla de isómeros. RMN de isómero mayoritario: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,18 – 5,12 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 2,05 – 2,00 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 112C

rac-3-((2*R*,4*R*)-7-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 112B (1,38 g, 4,06 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (40 mL) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (aproximadamente 3 mL) y se calentó a 75 °C durante 16 horas y luego se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de ácido cítrico 10 %. Esta fase acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 % - 100 % para dar el compuesto del título como el primer isómero en eluir. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,55 (ddd, *J* = 13,4, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 2,11 (ddd, *J* = 13,3, 12,0, 10,8 Hz, 1H).

Ejemplo 112D

rac-3-((2*R*,4*S*)-7-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir en cromatografía en columna como se describe en el Ejemplo 112C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,32 (dt, *J* = 14,7, 2,5 Hz, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

Ejemplo 112E

rac-3-((2*R*,4*R*)-4-azido-7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 112D (122 mg, 0,382 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) bajo N₂ se enfrió a 0 °C, se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (115 µL, 0,763 mmol) se trató con azida de difenilfosforilo (140 µL, 0,649 mmol) y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La fase en acetato de etilo se lavó con solución de ácido cítrico 10 %, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un

gradiente de acetato de etilo en heptanos 10 % - 100 % para dar el compuesto del título (104,7 mg, 0,304 mmol, 80 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (ddd, *J* = 13,5, 6,0, 1,9 Hz, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 112F

rac-3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 112E (104,7 mg, 0,304 mmol) y trifenilfosfina (159 mg, 0,607 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y H₂O (219 μL, 12,15 mmol) se calentó a 70 °C durante 2 horas. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano y la reacción se calentó a 90 °C de modo que se retiró tetrahidrofurano de la reacción y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butil-metiléter (20 mL) y HCl 1 M (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con *tert*-butil-metiléter. La fase acuosa se trató con acetato de etilo (20 mL) se basificó hasta pH > 7 con NaOH 1 M y se extrajo. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (64 mg, 0,201 mmol, 66,1 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (ddd, *J* = 13,5, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,5, 11,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 112G

rac-3-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 100F, utilizando el producto del Ejemplo 112F en lugar del producto del Ejemplo 100E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (td, *J* = 10,5, 10,1, 6,1 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (ddd, *J* = 13,6, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 1,84 (dt, *J* = 13,6, 11,4 Hz, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 1,16 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 113A

3-(3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-hidroxipropanoil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112A, pero utilizando 2,6-difluoronicotinaldehído (CAS#155601-65-3) en lugar de 6-cloro-2-fluoronicotinaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,87 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,47 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 5,86 (dt, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,18 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 18,0, 2,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 18,0, 9,3 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 339 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 113B

3-(3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1,3-dihidroxipropil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112B, pero utilizando el producto del Ejemplo 113A en lugar del producto del Ejemplo 112A. MS (ESI) *m/z* 341 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 113C

rac-3-((2*R*,4*R*)-7-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el primer isómero en eluir usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112C, éro utilizando el producto del Ejemplo 113B en lugar del producto del Ejemplo 112B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (s, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 5,17 – 5,08 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (bs, 1H), 2,56 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 13,4, 12,0, 10,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 113D

rac-3-((2*R*,4*S*)-7-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112C, pero utilizando el producto del Ejemplo 113B en lugar del producto del Ejemplo 112B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,14 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 12,0, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (q, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,5, 2,5 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 14,9, 11,9, 3,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 113E

rac-3-((2*R*,4*R*)-4-azido-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112E, pero utilizando el producto del Ejemplo 113D en lugar del producto del Ejemplo 112D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (td, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 11,8,

2,0 Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 11,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (ddd, $J = 13,5, 6,0, 2,1$ Hz, 1H), 2,26 (dt, $J = 13,4, 11,4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 113F

rac-3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112F, pero utilizando el producto del Ejemplo 113E en lugar del producto del Ejemplo 112E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,1, 2,9$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,49 (ddd, $J = 13,1, 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 13,7, 11,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 113G

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 113F (3,5 mg, 0,012 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se trató con cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilato (CAS# 1004294-65-8) (3,92 mg, 0,015 mmol), y trietilamina (4,84 μ L, 0,035 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre *tert*-butil-metiléter y ácido cítrico 10 %. Las fases se separaron y la fase en *tert*-butil-metiléter se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptano 50 % - 100 % para dar el compuesto del título (1,7 mg, 3,23 μ mol, 27,9 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,1, 2,8$ Hz, 1H), 5,54 – 5,46 (m, 1H), 5,42 – 5,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,52 (ddd, $J = 13,7, 6,1, 2,1$ Hz, 1H), 1,86 (dt, $J = 13,2, 11,1$ Hz, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,11 (q, $J = 2,5$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 525 (M-H)⁻.

Ejemplo 114

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*R*)-7-cloro-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 28, utilizando el producto del Ejemplo 112G en lugar del producto del Ejemplo 30. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,57 (td, $J = 10,3, 6,0$ Hz, 1H), 5,47 – 5,39 (m, 2H), 2,57 (ddd, $J = 13,5, 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 1,84 (dt, $J = 13,4, 11,3$ Hz, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 115

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]azetidin-1-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 115A

3-(1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-oxopropil)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 100A, utilizando 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona en lugar de 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona, y utilizando 3-formilazetidin-1-carboxilato de tert-butilo de en lugar de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de bencilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,47 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,47 – 6,42 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 17,2, 2,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 17,1, 9,0 Hz, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 350 (M-H)⁻.

Ejemplo 115B

3-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 100B, éro utilizando el producto del Ejemplo 115A en lugar del producto del Ejemplo 100A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,56 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 665 (2M-H)⁻.

Ejemplo 115C

3-(7-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 115B (54 mg, 0,162 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (40,6 mg, 0,486 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 60 °C durante 90 minutos y luego se concentró para eliminar la piridina. El residuo se particionó entre acetato de etilo (~ 30 mL) y agua (~ 10 mL). Las fases se separaron y la fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (57 mg, 0,157 mmol, 97 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 12,1, 7,4, 3,1 Hz, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (ddd, *J* = 8,9, 6,1, 2,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (dd, *J* = 17,0, 3,0 Hz, 1H), 2,80 (qt, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 17,0, 12,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 307 (M-tBu)⁺.

Ejemplo 115D

3-(4-amino-7-metoxicroman-2-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título (como mezcla 1:1 de isómeros cis y trans) se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33E, pero utilizando el producto del Ejemplo 115C en

lugar del producto del Ejemplo 33D. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5H), 7,26 (s, 0,5H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,53 (dd, $J = 8,8$, 2,6 Hz, 0,5H), 6,51 (dd, $J = 8,6$, 2,5 Hz, 0,5H), 6,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 0,5H), 6,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 0,5H), 4,34 (td, $J = 7,9$, 4,6 Hz, 0,5H), 4,20 (dd, $J = 10,3$, 7,6 Hz, 0,5H), 4,10 – 3,80 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,11 (ddd, $J = 13,1$, 6,0, 1,7 Hz, 0,5H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 5H), 1,43 (s, 4H); MS (ESI) m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 115E

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]azetidín-1-carboxilato de tert-butilo

Usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 100F, pero utilizando el producto del Ejemplo 115D en lugar del producto del Ejemplo 100E, y el producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en CH_2Cl_2 5 % - 100 %, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla 1:1 de isómeros cis y trans. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (dd, $J = 8,1$, 1,7 Hz, 0,5H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 0,5H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,5H), 6,49 – 6,45 (m, 1H), 6,35 – 6,32 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 5,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,5H), 5,28 – 5,20 (m, 0,5H), 4,92 (ddd, $J = 6,8$, 4,6, 2,4 Hz, 0,5H), 4,19 (ddd, $J = 11,6$, 6,9, 1,6 Hz, 0,5H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,73 (s, 1,5H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,22 (ddd, $J = 12,9$, 6,0, 1,6 Hz, 0,5H), 2,01 (dt, $J = 14,2$, 2,2 Hz, 0,5H), 1,76 – 1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 4,5H), 1,44 (s, 4,5H), 1,07 (dq, $J = 11,6$, 2,4, 2,0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 557($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 116

N-[2-(azetidín-3-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 115E (65,6 mg, 0,117 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se calentó a 55 °C durante 2 minutos, y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre NaOH 1 M (5 mL) y CH_2Cl_2 (25 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Las fases en CH_2Cl_2 combinadas se secaron (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (40 mg, 0,087 mmol, 74,3 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (dd, $J = 8,1$, 1,6 Hz, 0,5H), 7,12 – 7,09 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 0,5H), 7,04 – 6,96 (m, 1,5H), 6,89 (dd, $J = 8,6$, 1,0 Hz, 0,5H), 6,46 (ddd, $J = 8,6$, 3,8, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 2,6$ Hz, 0,5H), 6,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 0,5H), 5,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 5,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,5H), 5,24 (td, $J = 9,8$, 8,7, 6,1 Hz, 0,5H), 4,91 (ddd, $J = 6,9$, 4,7, 2,6 Hz, 0,5H), 4,23 (ddd, $J = 11,7$, 7,0, 1,7 Hz, 0,5H), 3,90 (ddd, $J = 11,5$, 7,0, 2,0 Hz, 0,5H), 3,86 – 3,55 (m, 4H), 3,74 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,21 (ddd, $J = 12,9$, 6,2, 1,6 Hz, 0,5H), 1,97 (dt, $J = 14,3$, 2,3 Hz, 0,5H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 117

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{7-metoxi-2-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

El compuesto del título como una mezcla 1:1 de isómeros cis y trans se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 101, pero utilizando el producto del Ejemplo 116 en lugar del producto del Ejemplo 93, y el producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en CH₂Cl₂ 5 % - 100 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 0,5H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 0,5H), 7,05 – 6,97 (m, 1,5H), 6,90 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 0,5H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 0,5H), 6,31 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,5H), 5,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 5,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,5H), 5,28 – 5,21 (m, 0,5H), 4,92 (ddd, *J* = 6,6, 4,6, 2,3 Hz, 0,5H), 4,22 (ddd, *J* = 11,8, 6,0, 1,6 Hz, 0,5H), 4,04 – 3,82 (m, 4,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 2,90 (s, 1,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,22 (ddd, *J* = 13,0, 6,1, 1,6 Hz, 0,5H), 2,01 (dt, *J* = 14,1, 2,2 Hz, 0,5H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,12 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 535 (M-H)⁻.

Ejemplo 118

rac-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 118A

rac-3-((2*R*,4*S*)-4-azido-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112E, pero utilizando el producto del Ejemplo 113C en lugar del producto del Ejemplo 112D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,31 (dt, *J* = 14,4, 2,5 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 14,7, 11,6, 3,9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 118B

rac-3-((2*R*,4*S*)-4-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 112F, pero utilizando el producto del Ejemplo 118A en lugar del producto del Ejemplo 112E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,5, 2,9 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 118C

rac-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 100F, pero utilizando el producto del Ejemplo 118B en lugar del producto del Ejemplo 100E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 0H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,09 – 4,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,28 (dt, *J* = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,19 – 1,05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 525 (M-H)⁺.

Ejemplo 119

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

Ejemplo 119A

8-fluoro-4H-cromen-4-ona

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 39A, pero utilizando 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)etanona for 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona.

Ejemplo 119B

(*R*)- 3-(8-fluoro-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 39B, pero utilizando el Ejemplo 119A en lugar del Ejemplo 39A.

Ejemplo 119C

(*R*)- 3-(8-fluoro-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 39C, pero utilizando el Ejemplo 119B en lugar del Ejemplo 39B.

Ejemplo 119D

3-((2*R*,4*R*)-4-amino-8-fluorocroman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 39D, utilizando el Ejemplo 119C en lugar del Ejemplo 39C.

Ejemplo 119E

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-8-fluorocroman-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 39E, pero utilizando el Ejemplo 119D en lugar del Ejemplo 39D.

Ejemplo 119F

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

El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 38, pero utilizando el Ejemplo 119E en lugar del Ejemplo 39E. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 46,4, 10,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 1H), 1,82 (d, *J* = 30,1 Hz, 2H), 1,66 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 1,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* = 510 (M-H)⁻.

Ejemplo 120

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 120A

(*R*)- 4-(4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (0,341 g, 1,026 mmol), (*S*)-4-(*tert*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (0,252 g, 1,232 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (1,004 g, 6,16 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (4,04 g, 15,40 mmol) y dicloroetano (8 mL) en un vial de 20 ml se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agregó 4H-cromen-4-ona (CAS 11013-97-1, 1,5 g, 10,26 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción gradualmente se tornó negra con Pd extendido en las paredes del vial. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución roja, que se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Luego de la filtración, el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 100 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en heptano 5-40 % para dar compuesto del título (1,66 g, 57,3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,94 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 5,56 (dd, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,13 - 2,86 (m, 2H); LC/MS (ESI+) = 283 (M+1)⁺.

Ejemplo 120B

(*R*)- 4-(4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 120A (1,65 g, 5,85 mmol), acetato de sodio (0,959 g, 11,69 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (0,976 g, 11,69 mmol) en metanol (20 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se lavó con éter para dar el compuesto del título (1,758 g, 97 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 5,13 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (dd, *J* = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 17,2, 12,3 Hz, 1H); MS(ESI+): *m/z* = 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 120C

4-((2*R*,4*R*)-4-aminocroman-2-il)benzoato de metilo

El producto del Ejemplo 120B (1,75 g, 5,62 mmol) se trató con platino 5% (0,05 equivalente) sobre carbón en ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atmósfera). El análisis por LC/MS mostró que la conversión había finalizado 95%, con detección de subproducto algo sobrerreducido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó tert-butil-metiléter al residuo, y luego se agregó por goteo HCl 4 M en solución de tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter, y se secó para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (1,2 g, 66,8 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 23,2, 7,8 Hz, 3H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,84 (m, 2H), 5,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,8, 5,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (dd, J = 13,2, 5,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H); MS(ESI+) m/z = 267 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 120D

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)croman-2-il)benzoato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (300 mg, 1,239 mmol) en DMF (2 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, 642 mg, 1,689 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó el Ejemplo 120C (319 mg, 1,0 mmol), y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,785 mL, 4,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LC/MS mostró que se había completado la conversión. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice de 50 g, eluyendo con 5-50%, acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (320 mg, 56,0 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,53 - 5,44 (m, 1H), 5,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 11,3, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,52 (ddd, J = 13,3, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,08 (td, J = 3,5, 2,1 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z = 506,1(M-H)⁻.

Ejemplo 121

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

A Ejemplo 120D (300 mg, 0,591 mmol) en metanol (4 mL) y agua (1,0 mL) se agregó hidróxido de litio (85 mg, 3,55 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas. El análisis por LC/MS mostró reaction was complete. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Agua (4 mL) added to el residuo y el pH de la mezcla se ajustó a pH 1~2 con la adición de 2 M HCl. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, y se secó para dar el compuesto del título (252 mg, 0,511 mmol, 86 % de

rendimiento). ^1H RMN (501 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 4H), 6,90 (dd, $J = 13,1, 5,7$ Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,76 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,08 (s, 2H); MS (ESI-) $m/z = 492$ (M-H) $^-$.

Ejemplo 122

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

A Ejemplo 123E (130 mg, 0,227 mmol) en metanol (2 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio (32,6 mg, 1,360 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas, LC/MS mostró que se había completado la conversión. El solvente se eliminó bajo presión reducida y agua (2 mL) se agregó. El pH de la mezcla se ajustó a pH 1~2 con la adición de 2 M HCl. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, y se secó para dar el compuesto del título (110 mg, 0,197 mmol, 87 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 6,73 - 6,67 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 73,6$ Hz, 1H), 5,48 (td, $J = 10,4, 6,1$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 2,52 (ddd, $J = 13,3, 6,0, 2,2$ Hz, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,10 (q, $J = 3,7, 2,4$ Hz, 2H); MS (ESI-) $m/z = 558$ (M-H) $^-$.

Ejemplo 123

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoato de metilo

Ejemplo 123A

(*R*)- 4-(7-hidroxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (271 mg, 0,816 mmol), (*S*)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (200 mg, 0,979 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (798 mg, 4,90 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (2203 mg, 12,24 mmol) y dicloroetano (8 mL) en un vial de 20 ml se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 7-hidroxi-4H-cromen-4-ona (CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 1323 mg, 8,16 mmol) y agua (256 mg, 14,19 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción gradualmente se volvió negra, con Pd extendido en las paredes del vial. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se eluyó con acetato de etilo para dar una solución roja que se lavó con salmuera. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 100 g y se eluyó con un gradiente de 5-40% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (1,62g, 66,6 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 6,62 - 6,45 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,53 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,07 - 2,80 (m, 2H); MS (ESI+) $m/z = 299$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 123B

(*R*)- 4-(7-hidroxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 123A (960 mg, 3,22 mmol), acetato de sodio (528 mg, 6,44 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (538 mg, 6,44 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se lavó con éter para dar el compuesto del título (810 mg, 2,475 mmol, 77 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 - 8,03 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 17,2, 12,2 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 123C

4-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-hidroxicroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 123B (570 mg, 1,741 mmol) se trató con platino 5% (0,05 equivalente) sobre carbón en ácido acético (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atmósfera) por 24 horas, LC/MS mostró conversión de más del 95%. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante LC preparativa método TFA2 para dar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (300 mg, 44% de rendimiento). LC/MS m/z 283 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 123D

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-hidroxicroman-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (162 mg, 0,668 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, 380 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó el Ejemplo 123C (200 mg, 0,334 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,466 mL, 2,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se cargó en un cartucho de 25 g de gel de sílice eluyendo con 5-50% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (204 mg, 58,3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 - 7,90 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 37,7, 8,3 Hz, 2H), 6,49 - 6,32 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,36 (dt, J = 15,3, 8,7 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,56 - 2,36 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 521,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 123E

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(difluorometoxi)croman-2-il)benzoato de metilo

Al Ejemplo 123D (190 mg, 0,363 mmol) y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,129 ml, 0,726 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2 mL) y agua (1 mL) se agregó 50% de hidróxido de potasio acuoso (244 mg, 2,178 mmol) por goteo mediante una jeringa mientras se agitaba enérgicamente. Luego de completarse la adición, la LC/MS mostró la conversión estaba completa con un pequeño pico de subproducto. Se agregó más agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (5 mL) y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante LC preparativa método TFA2 para dar el compuesto del título (150 mg, 72 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 4H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 5,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,50 (ddd, J = 13,4, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 572 (M-H)⁻.

Ejemplo 124

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

Ejemplo 124A

Oxima de 7-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-ona O-metilo

La mezcla de 7-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-ona (cas# 17771-33-4) (680 mg, 3,54 mmol), acetato de sodio (580 mg, 7,08 mmol) y O-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (591 mg, 7,08 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (740 mg, 95 %). LC/MS (ESI+) m/z 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 124B

clorhidrato de 4-amino-2,2-dimetilcroman-7-ol

Al Ejemplo 124A (740 mg, 3,34 mmol) y ácido acético (10 mL) en un recipiente de presión de 50 mL se agregó 5% Pt/C húmedo (240 mg, 0,506 mmol). La mezcla se agitó a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el solvente se eliminó. Se agregó éter dietílico (10 mL) al residuo resultante, y luego se agregó por goteo HCl 4N en dioxano (1 mL). El sólido blanco se recogió mediante filtración y se secó para dar compuesto del título (460 mg, 60%). LC/MS (ESI+) m/z = 177 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 124C

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclopropancarboxamida

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (CAS 68015-98-5) (485 mg, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (1142 mg, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se agregó Ejemplo 124B, y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,395 mL, 8,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano 0-50 %, para dar el compuesto del título (505 mg, 1,210 mmol, 60,4 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 2H), 5,23 - 5,08 (m, 1H), 2,11 (dd, *J* = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,50 (dd, *J* = 13,2, 10,5 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,09 (td, *J* = 3,2, 1,5 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 417,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[7-(difluorometoxi)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El producto del Ejemplo 124C (150 mg, 0,359 mmol) y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,128 mL, 0,719 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (10 mL) y agua (5 mL) se enfriaron a <5 °C en un baño de agua-hielo. Se agregó por goteo hidróxido de potasio (0,185 mL, 2,156 mmol, 50 % solución acuosa) mediante una jeringa mientras se agitaba enérgicamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con *tert*-butilmetiléter (3 x 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1M (5 mL) y se purificó mediante LC/MS método TFA1 para dar el compuesto del título (85 mg, 50,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 2H), 6,63 - 6,59 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,44, (1H), 5,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,52 (dd, *J* = 13,2, 10,9 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,15 - 1,05 (m, 2H); MS(ESI⁺) *m/z* = 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[7-metoxi-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

Ejemplo 126A

tetrahydrofuran-2-carboxilato de 2-acetil-5-metoxifenilo

Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (14,83 mL, 175 mmol) mediante una jeringa a una mezcla de ácido tetrahydrofuran-2- carboxílico (18,5 g, 159 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,116 g, 1,593

mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante otra hora y luego se agregó por goteo mediante una jeringa a una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (CAS 552-41-0) (26,5 g, 159 mmol) y trietilamina (66,6 mL, 478 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-90% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (36,5 g, 138 mmol, 87 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,78 (dd, *J* = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 3H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 265 (M+H)⁺.

Ejemplo 126B

1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1,3-diona

Una solución del producto del Ejemplo 126A (18 g, 68,1 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) bajo una atmósfera de N₂ se enfrió a -70 °C y se trató con una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (170 mL, 170 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat (3 x 20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (18 g, 54,5 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 265 (M+H)⁺.

Ejemplo 126C

7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-cromen-4-ona

Una solución del producto del Ejemplo 126B (10 g, 37,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se trató con cloruro de hierro (III) (18,41 g, 114 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9,32 g, 31,0 mmol, 82 % de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 247 (M+H)⁺.

Ejemplo 126D

7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-2-il)croman-4-ona

El producto del Ejemplo 126C (12 g, 48,7 mmol) se trató con Pd/C (3,37 g) y trietilamina (34,0 mL, 244 mmol) en acetato de etilo (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-90% acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (1,7 g, 6,85 mmol, 14,05 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,20 – 4,12

(m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 2,79 (dd, $J = 16,9, 12,2$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 126E

Oxima de 7-metoxi-2-(tetrahydrofuran-2-il)croman-4-ona

El producto del Ejemplo 126D (700 mg, 2,82 mmol) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (294 mg, 4,23 mmol) y acetato de sodio (347 mg, 4,23 mmol) en metanol (1mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-90% acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (742 mg, 2,82 mmol, 100 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 126F

Clorhidrato de 7-metoxi-2-(tetrahydrofuran-2-il)croman-4-amina

Se trató metanol (10 mL) por 1 minuto con una corriente de gas NH₃. El producto del Ejemplo 126E (0,742 g, 2,82 mmol) se agregó seguido por níquel (0,165 g, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 5 atmósferas de H₂ durante 24 horas. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró hasta secar. El residuo se trató con HCl en éter dietílico, luego se concentró para dar el compuesto del título (0,762 g, 2,67 mmol, 95 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z 233 (M-NH₃)⁺.

Ejemplo 126G

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[7-metoxi-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 126F (50,7 mg, 0,177 mmol), ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (55,9 mg, 0,231 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (101 mg, 0,266 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) bajo N₂ se trató con trietilamina (99 µL, 0,710 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre tert-butil-metiléter (30 mL) y ácido cítrico 10 % (15 mL). Las fases se separaron y la capa del tert-butil-metiléter se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 15 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100 % [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptano para dar el compuesto del título (67,9 mg, 0,143 mmol, 81 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 – 7,07 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 1,5H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,5H), 6,50 – 6,43 (m, 1,5H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,5H), 5,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,5H), 5,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 5,31 – 5,22 (m, 0,5H), 5,03 – 4,95 (m, 0,5H), 4,10 – 3,83 (m, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 4H), 2,29 (ddd, $J = 13,2, 6,2, 2,3$ Hz, 0,5H), 2,10 – 1,83 (m, 4,5H), 1,77 – 1,57 (m, 3H), 1,15 – 1,00 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 472 (M-H)⁻.

Ejemplo 127

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123D.

Ejemplo 128

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

Al producto del Ejemplo 127 (33 mg, 0,063 mmol) en metanol (2 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio (15,10 mg, 0,630 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL). El pH de la mezcla de reacción se ajustó con HCl 2M a aproximadamente 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar compuesto del título (30 mg, 93 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 8,8, 7,6 Hz, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* = 508(M-H)⁻.

Ejemplo 129

ácido 4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-3'- carboxílico

Ejemplo 129A

7-metoxi-4-oxoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3'-carboxilato de metilo

A 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (CAS 552-41-0) (500 mg, 3,01 mmol) en metanol (10 mL) se agregó 3-oxociclobutanecarboxilato de metilo (1157 mg, 9,03 mmol) y pirrolidina (0,754 mL, 9,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre NaSO₄, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano (0-30%) para dar el compuesto del título (200 mg, 24 %).

Ejemplo 129B

7-metoxi-4-(metoxiimino)espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3'-carboxilato de metilo

La mezcla del Ejemplo 129A (196 mg, 0,709 mmol), acetato de sodio (116 mg, 1,419 mmol) y *O*-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (118 mg, 1,419 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión para dar producto crudo de compuesto del título (203 mg, 94 %), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 6,51 (ddt, J = 8,4, 5,6, 2,5 Hz,

1H), 6,42 (td, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 3,75 (dt, J = 32,6, 2,8 Hz, 6H), 2,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 - 2,28 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 129C

4-amino-7-metoxiespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3'-carboxilato de metilo

A una solución del Ejemplo 129B (200 mg, 0,655 mmol) en metanol (10 mL) se agregó níquel de Raney (1 g, 17,04 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL. La mezcla se agitó a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 52 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta secar para dar el compuesto del título (150 mg, 83 %). MS (ESI+) m/z 261 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 129D

4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metoxiespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3'-carboxilato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (34,9 mg, 0,144 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (82 mg, 0,216 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó Ejemplo 129C (40 mg, 0,144 mmol), seguido por la adición de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,100 mL, 0,577 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-50% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (60 mg, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 3,29 (tt, J = 9,3, 7,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 4H), 2,26 (dd, J = 13,3, 5,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 13,4, 8,4 Hz, 1H), 1,69 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H); MS(ESI-) m/z 500,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 129E

ácido 4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-3'- carboxílico

A una solución del Ejemplo 129D (58 mg, 0,116 mmol) en metanol (4 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio (27 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas y el solvente se eliminó bajo presión reducida, y luego se agregó agua (1 mL). La mezcla se ajustó con HCl 2N to pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió y se lavó con agua y se secó para dar compuesto del título como sólido (53 mg, 94 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 1H), 6,46 (ddd, J = 8,6, 4,4, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 5,14 (dtd, J = 17,2, 9,2, 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,31 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,58 (m, 1H), 2,52 - 2,28 (m, 4H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,14 - 1,05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 486,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 130

rac-(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de etilo

Ejemplo 130A

7-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (CAS 552-41-0) (10 g, 60,2 mmol) en etanol (175 mL). Se agregó oxalato de dietilo (41,1 mL, 301 mmol), seguido por una solución 2,5 M de etóxido de sodio en etanol (94 mL, 241 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl (7,31 mL, 241 mmol), luego se concentró al vacío. Este intermediario se disolvió en CH₂Cl₂ (200 mL), se trató con HCl concentrado (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La fase orgánica se aisló y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con tert-butil-metiléter y el sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 130B

7-metoxi-4-oxocroman-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 130A (2,16 g, 8,70 mmol), formato de amonio (1,646 g, 26,1 mmol) y 10 % Pd/C (0,695 g, 0,653 mmol) en etanol (40 mL) se calentó a 85 °C durante la noche bajo una atmósfera de N₂ (balón). La mezcla se enfrió, se filtró para eliminar los sólidos, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 - 100 % CH₂Cl₂ en heptano para dar el compuesto del título (0,8 g, 3,20 mmol, 36,7 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 251 (M+H)⁺.

Ejemplo 130C

7-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 130B (0,8 g, 3,20 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,801 g, 9,59 mmol) en piridina (10 mL) se calentó a 60 °C durante 75 minutos, se enfrió, se concentró y se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,8 g, 2,86 mmol, 90 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 9,9, 4,3 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s,

3H), 3,33 (dd, $J = 17,2, 4,3$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 17,2, 10,0$ Hz, 1H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 130D

4-amino-7-metoxicroman-2-carboxilato de etilo y 4-amino-7-metoxicroman-2-carboxilato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 130C en metanol (20 mL) se agregó una suspensión acuosa Ra-Ni 2800, (6 g, 46,0 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 4 horas a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para dar los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 220 (M-NH₃)⁺ para metiléster y m/z 235 (M-NH₃)⁺ para etiléster.

Ejemplo 130E

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 130D (650 mg, 2,59 mmol), ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (689 mg, 2,85 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (1475 mg, 3,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) bajo N₂ se trató con trietilamina (1082 μ L, 7,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y HCl 1 M (15 mL). Las fases se separaron y la fase en acetato de etilo se lavó en forma secuencial con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 100 % acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título como el primer producto eluido. este producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100 % [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptanos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 9,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,31 – 2,18 (m, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,12 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 474 (M-H)⁻.

Ejemplo 131

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir a partir de la primera cromatografía como se describe en el Ejemplo 130E. Este producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100 % [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptanos, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,44 (d,

$J = 6,8$ Hz, 1H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,48 (dd, $J = 9,7, 3,1$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,22 (ddd, $J = 14,2, 9,7, 4,8$ Hz, 1H), 1,71 (tq, $J = 7,3, 4,2$ Hz, 2H), 1,09 (p, $J = 6,1, 5,6$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 460 (M-H)⁻.

Ejemplo 132

rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 132A

(E)- 2-(3-(tert-butoxi)-2-(2-hidroxibenzoil)-3-oxoprop-1-en-1-il)tiazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato de tert-butilo (0,704 g, 2,98 mmol, CAS# 936182-86-4, Biddle, et al., Journal of the American Chemical Society 2007, 129(13), p 3830-3831), 2-formiltiazol-5-carboxilato de metilo (CAS# 1408075-35-3, 0,51 g, 2,98 mmol), piperidina (0,015 mL, 0,149 mmol) y ácido acético (8,53 μ L, 0,149 mmol) en benceno se calentó a reflujo usando Dean-Starke trap durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, y eluyendo con un gradiente de 15-100 % acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (0,26 g, 0,668 mmol, 22,41 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI-) m/z 388 (M-H)⁻.

Ejemplo 132B

2-(4-oxocroman-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 132A (0,25 g, 0,642 mmol) y 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1R,2R)-(-)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (0,053 g, 0,128 mmol) en tolueno (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se trató con ácido DL-10-camforsulfónico (0,149 g, 0,642 mmol) y se calentó a 95 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, y eluyendo con un gradiente de 10 to 100 % acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (0,14 g, 0,484 mmol, 75 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,8, 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (dd, $J = 10,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (dd, $J = 17,0, 4,3$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 132C

rel-2-((S)-4-(((R)-tert-butilsulfinil)imino)croman-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de producto del Ejemplo 132B (70 mg, 0,242 mmol), etóxido de titanio (IV) (331 mg, 1,452 mmol), y (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (44,0 mg, 0,363 mmol) en tetrahidrofurano (1

mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (15 mL). El sólido presente se retiró mediante filtración a través de tierra diatomea. La fase en acetato de etilo se aisló, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50-100 % [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] en heptanos, luego se volvió a eluir con un gradiente de 0-50 % acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] para dar el compuesto del título (35,6 mg, 0,088 mmol, 36,2 % de rendimiento) como el primer isómero en eluir. La estereoquímica se asignó en forma arbitraria. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 2H), 5,59 (dd, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 17,5, 3,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 17,5, 11,4 Hz, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 132D

rel-2-((2*S*,4*S*)-4-aminocroman-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 132C (35,6 mg, 0,088 mmol) en etanol (2 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH₄ (3,31 mg, 0,088 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se trató con más NaBH₄ (5 mg), y se agitó a 0 °C durante 75 minutos. La reacción se trató con HCl 4 M en dioxano (219 µL, 0,876 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se particionó entre agua (10 mL) y tert-butil-metiléter (30 mL). La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (26,2 mg, 0,086 mmol, 98 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó en forma arbitraria. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J* = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J* = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 2,83 (ddd, *J* = 13,1, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 132E

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 130E, utilizando el producto del Ejemplo 132D en lugar del producto del Ejemplo 130D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,53 – 5,45 (m, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,8 Hz, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 133

ácido 2-[(4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5- carboxílico

Una solución de producto del Ejemplo 132E (36 mg, 0,068 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se diluyó con metanol (1 mL) y luego se trató con NaOH 1 M (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se acidificó por medio de la adición de HCl 1 M (2 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las fases se separaron y la fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (31 mg, 0,062 mmol, 91 % de rendimiento) como una relación 2:1 de isómeros cis:trans. La estereoquímica del centro quiral que tenía el grupo amino se asignó arbitrariamente como “S”. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 0,35H), 8,36 (s, 0,65H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 0,35H), 7,17 – 7,12 (m, 2,65H), 7,05 – 6,98 (m, 2,35H), 6,96 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 0,65H), 5,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,35H), 5,59 – 5,49 (m, 1,95H), 5,28 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 0,35H), 5,14 – 5,10 (m, 0,35H), 2,91 (ddd, *J* = 13,4, 6,0, 2,7 Hz, 0,65H), 2,67 – 2,58 (m, 0,35H), 2,35 (ddd, *J* = 14,5, 10,2, 5,0 Hz, 0,35H), 2,01 (dt, *J* = 13,3, 9,9 Hz, 0,65H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,17 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 134

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

Una solución de producto del Ejemplo 130E en tetrahidrofurano (2 mL) se diluyó con metanol (2 mL) y luego se trató con NaOH 1 M (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se acidificó por medio de la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las fases se separaron y la fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 2H), 1,16 – 1,08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 446 (M-H)⁻.

Ejemplo 135

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 135A

rel-2-((*R*)-4-(((*R*)-tert-butilsulfinil)imino)croman-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir de la purificación por cromatografía descrita en el Ejemplo 132C. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H),

5,71 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 17,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 17,1, 8,7$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 135B

rel-2-((2*R*,4*R*)-4-aminocroman-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132D, pero utilizando el producto del Ejemplo 135A en lugar del producto del Ejemplo 132C. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 5,51 (dd, $J = 11,1, 2,4$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,33 (dd, $J = 10,6, 5,7$ Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J = 13,3, 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 2,01 (dt, $J = 13,2, 10,9$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 135C

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 130E, utilizando el producto del Ejemplo 135B en lugar del producto del Ejemplo 130D. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,21 (td, $J = 7,9, 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,58 – 5,44 (m, 3H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,87 (ddd, $J = 13,4, 6,1, 2,8$ Hz, 1H), 2,00 (dt, $J = 13,4, 9,8$ Hz, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 – 1,05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

ácido 2-[(4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico

El compuesto del título se aisló como relación 2:1 de isómeros *cis*:*trans*, usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 133, pero utilizando el producto del Ejemplo 135C en lugar del producto del Ejemplo 132E. La estereoquímica del centro quiral que tenía el grupo amino se asignó arbitrariamente como “R”. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 0,35H), 8,34 (s, 0,65H), 7,26 – 7,10 (m, 3,5H), 7,04 – 6,93 (m, 3,5H), 5,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,35H), 5,57 – 5,46 (m, 1,95H), 5,25 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 0,35H), 5,14 – 5,08 (m, 0,35H), 2,92 – 2,85 (m, 0,65H), 2,64 – 2,58 (m, 0,35H), 2,37 – 2,29 (m, 0,35H), 1,99 (dt, $J = 12,9, 9,7$ Hz, 0,65H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,15 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 137

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo

Ejemplo 137A

(R)- 2-fluoro-4-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)benzoato de metilo

En un vial de 20 ml se cargó con bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)paladio (84 mg, 0,253 mmol), (S)-4-(tert-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (61,9 mg, 0,303 mmol), hexafluorofosfato de amonio (V) (247 mg, 1,515 mmol) y ácido (3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (500 mg, 2,53 mmol). La mezcla se agitó en dicloroetano (10 mL) durante 5 minutos, y se agregaron 7-metoxi-4H-cromen-4-ona (CAS 5751-52-0) (534 mg, 3,03 mmol) y agua (0,256 mL, 14,19 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, se filtró a través de un tapón de tierra diatomea y eluyendo y se lavó con acetato de etilo para dar una solución roja. El solvente se eliminó bajo vacío y el material crudo se sometió a cromatografía on cartucho de gel de sílice de 24 g, eluyendo con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-40% para dar compuesto del título (235 mg, 0,711 mmol, 28,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 12,3, 3,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,03 - 2,81 (m, 2H). MS(ESI⁺): m/z = 331 (M+H)⁺

Ejemplo 137B

(R)- 2-fluoro-4-(7-metoxi-4-(metoxiimino)croman-2-il)benzoato de metilo

La mezcla del Ejemplo 137A (230 mg, 0,696 mmol), acetato de sodio (114 mg, 1,393 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (116 mg, 1,393 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (228 mg, 0,634 mmol, 91 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 17,1, 3,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 17,2, 12,1 Hz, 1H); MS(ESI⁺) m/z = 360 (M+H)⁺.

Ejemplo 137C

4-((2R,4R)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo, ácido clorhídrico

La mezcla del Ejemplo 137B (220 mg, 0,612 mmol) y platino (119 mg, 0,031 mmol) sobre carbón en metanol (6 mL) se cargó con un balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, LC/MS mostró aproximadamente 50% de conversión. El balón se volvió a llenar. La mezcla de reacción se cargó con más catalizador de platino (0,05 equivalente) y se agitó durante otras 24 horas, y entonces la LC/MS mostró un 95% de conversión. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Al residuo se agregó HCl 4

M en dioxano por goteo. El sólido blanco precipitado se filtró y se secó para dar compuesto del título (110 mg, 48,9 %). MS (ESI+) m/z = 315 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 137D

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (87 mg, 0,359 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (186 mg, 0,489 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego se agregó Ejemplo 137C (120 mg, 0,326 mmol), y luego se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,227 mL, 1,305 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y eluyendo con un gradiente de 5-40% acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (120 mg, 66,2 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,38 (td, *J* = 10,0, 9,5, 5,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,2 Hz, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.

Ejemplo 138

4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-3-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título (115 mg, 66,2 % de rendimiento) se preparó usando los procedimientos similares al descrito en Ejemplos 137A-137D, pero utilizando ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico en lugar de ácido (3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,53 (dt, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,51 - 5,45 (m, 1H), 5,42 (dt, *J* = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,53 (ddd, *J* = 13,4, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,07 (q, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z = 554 (M-H)⁻.

Ejemplo 139

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

A una solución del Ejemplo 137D (105 mg, 0,189 mmol) en metanol (2 mL) se agregó 4*N* LiOH (0,5 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (0,5 mL) al residuo resultante. El pH de la mezcla se ajustó con HCl 2*N* a pH 1~2. El sólido blanco resultante se

recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (97mg, 95 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,30 (m, 2H), 5,20 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,54 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,09 (d, J = 3,5 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 540 (M-H)⁺.

Ejemplo 140

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Ejemplo 140A

2-(1-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de diisopropilamina (923 µL, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -78 °C bajo N₂, se trató con 2,5 M n-butilitio en hexanos (2,246 mL, 5,62 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se trató con 2'-hidroxiacetofenona (286 µL, 2,376 mmol), se agitó durante 1 hora a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución de 2-formiltiazol-4-carboxilato de etilo (CAS # 73956-17-9) (400 mg, 2,160 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se agitó a -78 °C durante 10 minutos, se detuvo con solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 % (50 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases combinadas en acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 - 100 % acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (0,38 g, 1,183 mmol, 54,8 % de rendimiento).

Ejemplo 140B

2-(4-oxocroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 40 % p/p azodicarboxilato de dietilo en tolueno (0,619 mL, 1,360 mmol) y trifenilfosfina (0,357 g, 1,360 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución del producto del Ejemplo 140A (0,38 g, 1,183 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó por goteo por 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción no tenía lugar. En un recipiente separado, una solución de trifenilfosfina (0,357 g, 1,360 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) bajo N₂ se enfrió a 0 °C y se trató con 40 % p/p azodicarboxilato de dietilo en tolueno (0,619 mL, 1,360 mmol) durante 3 minutos, se agitó durante 15 minutos y se pasó a la mezcla de reacción original por goteo a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 100 % acetato de etilo en heptano. El producto impuro aislado se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [9:1 CH₂Cl₂: acetato de etilo] en heptanos para dar el compuesto del título (70 mg, 0,231

mmol, 19,52 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 5,88 (dd, *J* = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (dd, *J* = 17,0, 3,7 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 17,0, 11,7 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ; MS (ESI+) *m/z* 304 (M+H)⁺, *m/z* 321 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 140C

rel-2-((*S*)-4-(((*R*)-tert-butilsulfinil)imino)croman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se aisló como el primer isómero en eluir from el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132C, utilizando el producto del Ejemplo 140B en lugar del producto del Ejemplo 132B. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,5, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 5,66 (dd, *J* = 12,7, 3,0 Hz, 1H), 4,48 (qd, *J* = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 17,5, 3,1 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 17,5, 12,7 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 140D

rel-2-((2*S*,4*S*)-4-aminocroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de producto del Ejemplo 140C (31 mg, 0,076 mmol) en etanol (2 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH₄ (8,66 mg, 0,229 mmol), se agitó a 0 °C durante 15 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con HCl 4 M en dioxano (191 µL, 0,763 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se particionó entre agua (10 mL) y tert-butil-metiléter (30 mL). La fase acuosa se basificó con sólido NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (dos veces, 2 x 30 mL). Las fases combinadas en acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (20 mg, 0,066 mmol, 86 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 11,4, 2,2 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 13,0, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 140E

rel-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, pero utilizando el producto del Ejemplo 140D en lugar del producto del Ejemplo 126F, y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 – 50 % acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1]. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 11,1, 2,4 Hz,

1H), 5,51 (td, $J = 10,0, 6,2$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,97 (ddd, $J = 13,2, 6,0, 2,4$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 13,2, 11,0$ Hz, 1H), 1,81 – 1,77 (m, 1H), 1,72 – 1,68 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 – 1,09 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 141

rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Ejemplo 141A

rel-2-((R)-4-(((R)-tert-butilsulfinil)imino)croman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir mediante el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132C, pero utilizando el producto del Ejemplo 140B en lugar del producto del Ejemplo 132B. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9, 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 5,74 (dd, $J = 10,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,46 (qd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 2H), 4,28 (dd, $J = 17,1, 3,8$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 17,2, 10,1$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 141B

rel-2-((2R,4R)-4-aminocroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

y

rel-2-((2R,4S)-4-aminocroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 140D, utilizando el producto del Ejemplo 141A en lugar del producto del Ejemplo 140C, dio el compuesto del título como una mezcla 4:1 de isómeros cis y trans. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. RMN de los picos de isómero cis mayoritario : ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,05 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 2,88 (ddd, $J = 13,1, 5,7, 2,2$ Hz, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 141C

rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, utilizando el producto del Ejemplo 141B en lugar del producto del Ejemplo 126F. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 – 50 % acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1] dio el compuesto del título como el primer isómero en eluir. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 2H),

5,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 11,2, 2,6$ Hz, 1H), 5,14 – 5,09 (m, 1H), 4,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,74 (dt, $J = 14,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,25 (ddd, $J = 14,3, 11,2, 4,9$ Hz, 1H), 1,78 (ddd, $J = 10,0, 6,7, 3,4$ Hz, 1H), 1,70 (ddd, $J = 9,9, 6,8, 3,6$ Hz, 1H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,20 (ddd, $J = 10,3, 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 1,07 (ddd, $J = 9,7, 6,8, 3,3$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se aisló como el segundo isómero en eluir del material de la cromatografía crudo como se describe en el Ejemplo 141C. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 5,58 (dd, $J = 11,1, 2,4$ Hz, 1H), 5,54 – 5,46 (m, 1H), 5,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,96 (ddd, $J = 13,2, 6,0, 2,3$ Hz, 1H), 1,93 (dt, $J = 13,1, 11,0$ Hz, 1H), 1,78 (dd, $J = 10,1, 3,7$ Hz, 1H), 1,69 (dd, $J = 9,5, 3,5$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 143

ácido *rel*-2-[(2*S*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4- carboxílico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, utilizando el producto del Ejemplo 140E en lugar del producto del Ejemplo 151G. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 11,1, 1,7$ Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 12,3, 5,0$ Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,81 (dd, $J = 9,8, 3,2$ Hz, 1H), 1,72 (dd, $J = 9,8, 3,1$ Hz, 1H), 1,19 – 1,11 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 144

rel-2-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4- ácido dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4- carboxílico

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, pero utilizando el producto del Ejemplo 141C en lugar del producto del Ejemplo 151G. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 5,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 0H), 5,29 (dd, $J = 10,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,15 – 5,11 (m, 1H), 2,69 (dt, $J = 14,3, 3,0$ Hz, 1H), 2,33 (ddd, $J = 14,6, 10,7, 3,9$ Hz, 2H), 1,77 (ddd, $J = 9,7, 6,5, 3,1$ Hz, 1H), 1,72 (ddd, $J = 9,6, 6,3, 3,1$ Hz, 1H), 1,17 (ddd, $J = 9,9, 6,5, 3,5$ Hz, 1H), 1,09 (ddd, $J = 9,2, 6,4, 3,0$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

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

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, pero utilizando el producto del Ejemplo 142 en lugar del producto del Ejemplo 151G. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 11,0, 1,8 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 5,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 13,3, 5,8, 1,8 Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,70 (m, 1H), 1,18 – 1,11 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 146

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

La mezcla del Ejemplo 138 (100 mg, 0,180 mmol) y LiOH acuoso 2N(0,5 mL) en metanol (2 mL) se agitó a 35 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (0,5 mL). El pH de la mezcla se ajustó con HCl 2N a pH 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar compuesto del título (85 mg, 87 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (ddd, *J* = 18,8, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (td, *J* = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 20,9, 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,54 (ddd, *J* = 8,6, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 5,44 (td, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,55 (ddd, *J* = 13,4, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,66 (ddd, *J* = 9,7, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 540 (M-H)⁺.

Ejemplo 147

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 147A

3-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó y se purificó usando los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 129A, pero utilizando metilo 3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de en lugar de 3-oxociclobutanecarboxilato de metilo.

Ejemplo 147B

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó y se purificó usando los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 129 B, pero utilizando el Ejemplo 147A en lugar del Ejemplo 129A (73 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 17,0, 3,5 Hz, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 6H); MS (ESI+) m/z = 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 147C

rac-3-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de clorhidrato de metilo

El Ejemplo 147B (150 mg, 0,453 mmol) en ácido acético se cargó con un balón de hidrógeno y se redujo a amina usando platino 5% (177 mg, 0,045 mmol) sobre carbón como catalizador y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea y el solvente se eliminó bajo presión. Al residuo se agregó tert-butil-metiléter (2 mL), seguido por adición lenta de HCl 4M en dioxano (0,5mL). El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar compuesto del título (105 mg, 0,309 mmol, 68,3 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z = 287 (M-NH₂)⁺.

Ejemplo 147D

rac-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (78 mg, 0,324 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (168 mg, 0,441 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agregó el Ejemplo 147C (100 mg, 0,294 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,205 mL, 1,177 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía, eluyendo con 0-40% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (68 mg, 43,8 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,21 (ddd, J = 13,0, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 6H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,74 (ddd, J = 9,0, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,08 (tdd, J = 9,6, 6,2, 3,0 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 526 (M-H)⁺.

Ejemplo 148

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico

Al Ejemplo 147D (23 mg, 0,044 mmol) en un vial de 4 mL se agregó metanol (1,5 mL), y luego se agregó 4N LiOH solución en agua (0,5 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (1 mL), y luego se agregó HCl 2N por goteo para ajustar el pH a 1~2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (21,5 mg, 96 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz,

1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 11,7, 1,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,22 (ddd, J = 12,9, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 6H), 1,74 (ddd, J = 8,9, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 1,65 (dpd, J = 19,3, 7,6, 6,5, 3,1 Hz, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H), MS(ESI-) m/z 512 (M-H)

Ejemplo 149

rac-6-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de etilo

Ejemplo 149A

3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato de tert-butilo

A una solución de diisopropilamina (26,6 mL, 190 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) bajo nitrógeno y a -78°C se agregó 1,6 M n-butil-litio en hexanos (110 mL, 176 mmol). Después de agitar un tiempo la suspensión resultante, una solución de acetato de tert-butilo (20,1 mL, 150 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó a lo largo de 15 minutos. Luego, después de agitar la solución a -78°C aproximadamente 100 minutos, una solución de salicinato de metilo (6,45 mL, 50,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó a la mezcla de reacción durante aprox. 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó tomar la temperatura ambiente durante la noche y la mezcla de reacción se detuvo con ácido cítrico acuoso 1 M (80 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (30 a 50% CH₂Cl₂ / heptano) para dar algo de material purificado y fracciones adicionales que aún estaban impuras. Las fracciones impuras se concentraron y se sometió a cromatografía sobre sílice (eluyendo con 25 a 50% CH₂Cl₂ / heptano). Las fracciones deseadas de ambas columnas se combinaron y se concentró para dar compuesto del título (9,55 g). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 3,95 (s, 2H), 6,95 (ddd, J = 8,0, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 11,95 (s, 1H); MS (DCI) m/z 237 (M+H)⁺, 254 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 149B

3-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2-hidroxibenzoil)acrilato de tert-butilo

La mezcla del Ejemplo 149A (1,66 g, 7,0 mmol), 5-bromopicolinaldehído (1,33 g, 7,15 mmol), piperidina (30 µL, 0,30 mmol) y ácido acético (17,5 µL, 0,31 mmol) se calentó a reflujo suave en tolueno anhidro (30 mL), dentro de un recipiente de fondo redondo con un aparato Dean-Stark adosado, por 40 minutos. Se aumentó el calor muy lentamente en una mezcla azeotrópica con agua. Después de una hora, el calor se redujo nuevamente a un reflujo suave, se agregaron filtros moleculares 3Å (3,5 grams) se agregaron. Luego de 30 minutos de la mezcla de reacción a reflujo se enfrió a temperatura ambiente. Los filtros se retiraron por filtración enjuagando con cloroformo, y el material filtrado se concentró en un jarabe oscuro que se sometió a cromatografía sobre sílice (20% tert-butil-metiléter / heptano) para dar un

sólido impuro que se suspendió en heptano. El compuesto del título se recogió mediante filtración, con un enjuague de heptano, como un polvo amarillo (1,105 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (s, 9H), 6,74 – 6,79 (m, 1H), 7,00 – 7,04 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 – 7,45 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,76 – 7,80 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 11,73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 149C

2-(5-bromopiridin-2-il)croman-4-ona

Una mezcla del Ejemplo 149B (1,103 g, 2,72 mmol) y 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea (170 mg, 0,41 mmol) se agitaron en tolueno anhidro (15 mL) por 3 horas a temperatura ambiente y luego a 40 °C durante la noche. Se agregó ácido (*rac*)-Camforsulfónico (316 mg, 1,36 mmol) y la solución se calentó a 90 °C durante dos días y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía (20 a 35% *tert*-butil-metiléter/heptano) para dar compuesto del título (414 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,11 – 3,15 (m, 2H), 5,57 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,04 – 7,10 (m, 2H), 7,50 – 7,56 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,95 (m, 1H), 8,66 – 8,68 (m, 1H); MS (DCI) m/z 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 149D

6-(4-oxocroman-2-il)nicotinato de etilo

Al Ejemplo 149C (410 mg, 1,35 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paladio(II) (49 mg, 0,068 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL se agregaron etanol (10 mL) y trietilamina (0,377 mL, 2,70 mmol). El reactor se desgasificó con argón varias veces, luego se llenó con monóxido de carbono y se calentó a 100 °C durante 16 horas a 70 psi. La muestra se concentró y se filtró a través de sílice (80% CH_2Cl_2 /heptano), y el material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (60 to 100% CH_2Cl_2 /heptano) para dar compuesto del título como un sólido anaranjado (242 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,12 (dd, $J = 17,0$, 11,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 17,0$, 4,0 Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,67 (dd, $J = 11,6$, 4,0 Hz, 1H), 7,05 – 7,13 (m, 2H), 7,54 (ddd, $J = 8,6$, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2$, 2,2 Hz, 1H), 9,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); MS (DCI) m/z 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 149E

6-(4-(etoxiimino)croman-2-il)nicotinato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 149D (239 mg, 0,80 mmol), O-etilclorhidrato de hidroxilamina (117 mg, 1,20 mmol) y acetato de potasio (118 mg, 1,20 mmol) se calentaron en etanol (3 mL) a 50°C durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre sílice (30% *tert*-butil-metiléter / heptano) para dar compuesto del título como un jarabe anaranjado (262 mg). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,75 (dd, $J = 17,2$, 11,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 17,2$, 3,5 Hz, 1H), 4,21 – 4,26 (m, 2H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,26 (dd, $J = 11,8$,

3,5 Hz, 1H), 6,97 – 7,03 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,73 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 9,20 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 149F

6-(4-aminocroman-2-il)nicotinato de etilo

Se agregaron Ejemplo 149E (259 mg, 0,76 mmol) y etanol (25 mL) a una suspensión acuosa de Ra-Ni 2800 (2,6 g, 20 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó o se agitó durante 16 horas bajo hidrógeno a 30 psi y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre sílice (0 a 3% NH₄OH concentrado acuoso en acetonitrilo) para dar compuesto del título como un jarabe (119 mg). MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 149G

rac-6-((2*R*,4*S*)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)croman-2-il)nicotinato de etilo

Se agitaron ácido 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (132 mg, 0,55 mmol), carbonildiimidazol (89 mg, 0,55 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (8 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,3 mL) por 100 minutos y luego se transfirieron a un recipiente que contenía Ejemplo 149F (115 mg, 0,39 mmol) con enjuague de acetonitrilo (0,2 mL). Después de varios minutos, se agregó diisopropiletilamina (50 µL, 0,29 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Luego la solución se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (5 a 20% *tert*-butilmetiléter en 1:1 CH₂Cl₂ / heptano) para dar el compuesto del título como el primer isómero en eluir (84 mg), y Ejemplo 150 (85 mg) como el segundo isómero en eluir. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 – 1,12 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66 – 1,73 (m, 2H), 2,23 (ddd, J = 14,1, 10,3, 4,9 Hz, 1H), 2,47 (ddd, J = 14,1, 4,1, 2,9 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,01 – 5,06 (m, 2H), 5,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 – 7,04 (m, 4H), 7,13 – 7,16 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 9,19 – 9,21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

rac-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como el segundo isómero en eluir de la cromatografía descrita en el Ejemplo 149G. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 – 1,11 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64 – 1,68 (m, 1H), 1,73 – 1,77 (m, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,3, 10,9, 10,8 Hz, 1H), 2,78 (ddd, J = 13,3, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,33 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,48 – 5,55

(m, 1H), 6,91 – 7,03 (m, 3H), 7,08 – 7,13 (m, 3H), 7,17 – 7,22 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 9,14 (dd, $J = 2,1, 0,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 523 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 151

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclobutanecarboxilato de etilo

Ejemplo 151A

3-metileneciclobutanecarboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 3-metileneciclobutanecarboxílico (CAS# 15760-36-8) (2,06 g, 18,37 mmol), yoduro de etilo (1,782 mL, 22,05 mmol) y Cs₂CO₃ (13,17 g, 40,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) bajo N₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió lentamente en una mezcla agitada a 0 °C de 0,2 M HCl (500 mL) y *tert*-butil-metiléter (1000 mL). Las fases se separaron y la fase en *tert*-butil-metiléter se lavó con agua (500 mL x 2), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (2,5 g, 17,83 mmol, 97 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,83 (p, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,18 – 3. 11 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 151B

3-(hidroxima de til)ciclobutanecarboxilato de etilo

Una solución de producto del Ejemplo 151A (2,5 g, 17,83 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con complejo borano-sulfuro de metilo (4,46 mL, 8,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Se agregó una suspensión de perborato de sodio (1,751 g, 21,40 mmol) en agua (15 mL) (lentamente al principio) seguido por dioxano (15 mL). La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 horas y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases combinadas en acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (2,8 g, 17,70 mmol, 99 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*. MS (DCI+) m/z 176 ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 151C

3-formilciclobutanecarboxilato de etilo

Siguiendo un procedimiento descrito en Kasar, et al. WO2012154204A1, 2012, se enfrió una solución de cloruro de oxalilo (3,10 mL, 35,4 mmol) en CH₂Cl₂ (115 mL) a -78 °C bajo N₂, se trató por goteo con una solución de sulfóxido de dimetilo (5,02 mL, 70,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), y luego se agregó una solución del producto del Ejemplo 151B (2,8 g, 17,70 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, se trató con trietilamina (24,67 mL, 177 mmol), se agitó a -78 °C durante 20 minutos, se detuvo con solución saturada de NH₄Cl (100 mL), y se dejó calentar a temperatura

ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). las fases en CH₂Cl₂ combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente 0-90% de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 151D

3-(4-oxocroman-2-il)ciclobutanecarboxilato de etilo

Una mezcla de 2'-hidroxiacetofenona (212 mg, 1,560 mmol) y el producto del Ejemplo 151C (203 mg, 1,300 mmol) en etanol (1 mL) se trató con pirrolidina (107 µL, 1,300 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y HCl 1 M (10 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 to 30 % acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (0,27 g, 0,984 mmol, 76 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 2H), 3,23 – 3,04 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 0,5H), 2,70 – 2,57 (m, 2,5H), 2,52 – 2,24 (m, 4H), 1,33 – 1,27 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 151E

3-(4-(metoxiimino)croman-2-il)ciclobutanecarboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 151D (270 mg, 0,984 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (247 mg, 2,95 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, y se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (15 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,27 g, 0,890 mmol, 90 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (td, J = 6,5, 3,1 Hz, 0,1H), 7,90 (ddd, J = 7,9, 6,5, 1,5 Hz, 0,9H), 7,36 – 7,22 (m, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 4,18 (dq, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 4,08 – 3,95 (m, 4H), 3,22 – 2,99 (m, 1,5H), 2,78 – 2,65 (m, 0,5H), 2,62 – 2,21 (m, 5H), 1,34 – 1,25 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 151F

3-(4-aminocroman-2-il)ciclobutanecarboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 151E (0,27 g, 0,890 mmol) en etanol (20 mL) se agregó una suspensión acuosa Ra-Ni 2800, (3 g, 23,00 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ por 16 horas a una presión de 30 libras por pulgada cuadrada. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título (230 mg, 0,835 mmol, 94 % de rendimiento) como una mezcla de isómeros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 0,5H), 7,23 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 0,5H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 4,23 – 3,98 (m, 4H), 3,21 – 2,98 (m, 1H), 2,65 (dt, J = 15,0, 7,4 Hz, 0,5H), 2,57

– 2,21 (m, 5H), 2,12 (dtd, J = 12,8, 6,4, 1,7 Hz, 0,5H), 1,76 (ddd, J = 7,6, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 259 (M-NH₃)⁺.

Ejemplo 151G

3-[4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]ciclobutanecarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, pero utilizando el producto del Ejemplo 151F en lugar del producto del Ejemplo 126F. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 15 - 50 % acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,07 (m, 3,5H), 7,06 – 6,98 (m, 1,5H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 5,55 – 5,50 (m, 0,5H), 5,39 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 0,5H), 5,36 – 5,26 (m, 0,5H), 5,05 – 4,98 (m, 0,5H), 4,22 – 3,99 (m, 2,5H), 3,74 – 3,64 (m, 0,5H), 3,15 – 2,96 (m, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 0,5H), 2,51 – 2,14 (m, 4H), 1,96 (ddt, J = 12,7, 7,8, 2,3 Hz, 0,5H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 3H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 0,93 – 0,81 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

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

Una solución del producto del Ejemplo 151G (50 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se diluyó con metanol (1,5 mL), se trató con NaOH 1 M (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se trató con HCl 1 M (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (47 mg, 0,100 mmol, 100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 – 7,08 (m, 3,5H), 7,06 – 6,98 (m, 1,5H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 5,54 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,42 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 0,5H), 5,31 (s, 0,5H), 5,05 – 4,98 (m, 0,5H), 4,10 – 4,00 (m, 0,5H), 3,75 – 3,63 (m, 0,5H), 3,22 – 3,03 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 0,5H), 2,55 – 2,17 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 0,5H), 1,81 – 1,64 (m, 3H), 1,15 – 1,03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

ácido *rac*-6-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3- carboxílico

El producto del Ejemplo 149G (18 mg, 35 μmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (140 μL) y metanol (35 μL), se trató con dos gotas de NaOH acuoso 3 M (aproximadamente 40 μL) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una gota de HCl concentrado acuoso y se particionó entre salmuera y tert-butil-metiléter. La fase acuosa se separó y se extrajo con más tert-butil-metiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se

concentró. Cuando se descubrió que la reacción estaba incompleta, el material se volvió a someter a las condiciones de reacción conditions, se agitó durante la noche y se purificó de la misma forma para dar el compuesto del título (17 mg). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 – 1,16 (m, 2H), 1,73 – 1,78 (m, 2H), 2,25 – 2,34 (m, 1H), 2,52 – 2,59 (m, 1H), 5,06 – 5,11 (m, 1H), 5,16 (bs, 1H), 5,20 – 5,26 (m, 1H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 – 7,05 (m, 3H), 7,15 – 7,29 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,23 – 9,28 (m, 1H); MS (ESI) m/z 493 (M-H)⁻.

Ejemplo 154

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

El producto del Ejemplo 150 (18 mg, 35 μmol) se disolvió en THF anhidro (170 μL) y metanol (70 μL), se trató con tres gotas de NaOH acuoso 3 M (aproximadamente 70 μL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una gota de HCl concentrado acuoso y se particionó entre salmuera y tert-butil-metiléter. La fase acuosa se separó y se extrajo con más tert-butil-metiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se filtró con un enjuague de tert-butil-metiléter. El disco de filtro luego se lavó con metanol, y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6 mg). MS (ESI) m/z = 493 (M-H)⁻.

Ejemplo 155

rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Ejemplo 155A

2-(1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-oxopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 140A, pero utilizando una solución de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (269 mg, 1,620 mmol) en tetrahidrofurano en lugar de 2'-hidroxiacetofenona, y deteniendo la reacción con solución saturada de NH₄Cl en lugar de una solución acuosa 10 % de KH₂PO₄, dio el compuesto del título. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 12,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (ddd, J = 8,7, 4,7, 2,7 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 17,9, 2,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 17,8, 8,8 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 155B

2-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 155A (0,38 g, 1,081 mmol) y trifenilfosfina (0,567 g, 2,163 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) se enfrió a 0 °C, se trató por porciones con 40 % p/p azodicarboxilato de dietilo en tolueno (0,739 mL, 1,622 mmol) a lo largo de 20 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató sobre gel de sílice (3 g) y se concentró hasta secar. Este gel

de sílice suspensión se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 15 - 50 % acetato de etilo en heptano para dar producto impuro. El producto impuro se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 - 100 % [9:1 CH₂Cl₂: acetato de etilo] en heptanos para dar el compuesto del título (0,15 g, 0,450 mmol, 41,6 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 17,0, 3,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 17,0, 11,6 Hz, 1H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 155C

rel-2-((*R*)-4-(((*S*)-tert-butilsulfinil)imino)-7-metoxicroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132C, pero utilizando el producto del Ejemplo 155B en lugar del producto del Ejemplo 132B, y utilizando (*S*)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida en lugar de (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % [9:1 CH₂Cl₂: acetato de etilo] en [1:1 CH₂Cl₂: acetato de etilo] dio el compuesto del título como el primer isómero en eluir. Este compuesto contenía algunas impurezas y se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100 % acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 4,48 (qd, *J* = 7,1, 3,2 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 17,4, 3,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (dd, *J* = 17,4, 12,6 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 437 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 155D

rel-2-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 140D, pero utilizando el producto del Ejemplo 155C en lugar del producto del Ejemplo 140C, dio el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 318 (M-NH₃)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 155E

rel-2-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, pero utilizando el producto del Ejemplo 155D en lugar del producto del Ejemplo 126F, y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 – 50 % acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1], dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 4H), 6,57 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 5,46 – 5,37 (m, 1H), 5,31 (d, *J* =

8,9 Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,93 (ddd, $J = 13,3, 5,9, 2,2$ Hz, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,62 (m, 2H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,09 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 557 (M-H)⁻.

Ejemplo 156

ácido rel-2-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4- carboxílico

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, utilizando el producto del Ejemplo 155E en lugar del producto del Ejemplo 151G, dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 13,2, 5,8$ Hz, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,63 (m, 2H), 1,16 – 1,07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 529 (M-H)⁻.

Ejemplo 157

etilo rel-2-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de

Ejemplo 157A

etilo rel-2-((S)-4-(((S)-tert-butilsulfinil)imino)-7-metoxicroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de

El compuesto impuro del título se obtuvo as el segundo isómero en eluir a partir de la primera cromatografía descibed en el Ejemplo 155C. Este material se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-100 % acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 17,1, 3,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (dd, $J = 17,1, 10,1$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 437 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 157B

rel-2-((2S,4S)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 140D, pero utilizando el producto del Ejemplo 157A en lugar del producto del Ejemplo 140C, dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 318 (M-NH₃)⁺.

Ejemplo 157C

rel-2-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, pero utilizando el producto del Ejemplo 157B en lugar del producto del Ejemplo 126F, y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 – 50 % acetato de etilo en [CH₂Cl₂:acetato de etilo 9:1], dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 6,57 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,45 – 5,38 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,93 (ddd, *J* = 13,3, 6,0, 2,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 – 1,05 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 557 (M-H)⁻.

Ejemplo 158

ácido *rel*-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-1,3-tiazol-4- carboxílico

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, utilizando el producto del Ejemplo 157C en lugar del producto del Ejemplo 151G, dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 4H), 6,57 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,48 – 5,39 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (dd, *J* = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,15 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 529 (M-H)⁻.

Ejemplo 159

rel-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

Ejemplo 159A

3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato tert-butilo

A una solución de diisopropilamina (36,3 mL, 259 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (130 mL) bajo nitrógeno y a -78°C se agregó n-butilitio en hexanos 1,6 M (150 mL, 240 mmol). Después de que la suspensión resultante se había agitado durante 15 minutos, una solución de acetato de tert-butilo (28,2 mL, 210 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó a lo largo de 15 minutos. Luego, después de agitar la solución a -78°C durante 100 minutos, una solución de 4-metoxisalicilato de metilo (12,75 g, 70,0 mmol) en THF (70 mL) se agregó a la mezcla de reacción a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó tomar la temperatura ambiente durante la noche, el recipiente se colocó en un baño de agua y la mezcla de reacción se detuvo con ácido cítrico acuoso 1 M (110 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílice (25 a 60% CH₂Cl₂ / heptanos) para dar el producto impuro que se sometió a cromatografía sobre sílice (25 to 70% CH₂Cl₂ / heptano) para dar compuesto del título como un aceite liviano (4,88 g). ¹H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 3,85 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,44 – 6,51 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H); MS (DCI) m/z 267 (M+H)⁺, 284 (M+NH₂)⁺.

Ejemplo 159B

2-(5-bromopiridin-2-il)-7-metoxi-4-oxocroman-3-carboxilato de tert-butilo

Se agitaron Ejemplo 159A (799 mg, 3,0 mmol), 5-bromopicolinaldehído (558 mg, 3,0 mmol), piperidina (30 μ L, 0,30 mmol) y ácido acético (18 μ L, 0,31 mmol) a temperatura ambiente en acetonitrilo anhidro (9,0 mL) y metanol anhidro (3,0 mL) por 4,5 horas y luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía dos veces sobre sílice (15% tert-butil-metiléter / heptano) para dar 836 mg de una mezcla de los (E/Z)-tert-butilo 3-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoil) acrilatos y producto ciclizado. La mezcla se agitó con piperidina (30 μ L, 0,30 mmol) en metanol (6 mL) y acetonitrilo (3 mL), y después de una hora se agregó agua (3 mL). El precipitado blanco se recogió mediante filtración y se lavó con 1:1 metanol / agua, y una segunda cosecha was similarly isolated. Both crops se secaron bajo vacío para dar compuesto del título (836 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,89 (m, 2H), 8,67 – 8,68 (m, 1H); MS (DCI) m/z 434 / 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 159C

2-(5-bromopiridin-2-il)-7-metoxicroman-4-ona

Se calentaron Ejemplo 159B (792 mg, 1,8 mmol) y ácido (rac)-camforsulfónico (210 mg, 0,90 mmol) bajo nitrógeno en tolueno anhidro (10 mL) a 85°C durante la noche y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con heptano (2 mL) y se colocó directamente sobre sílice por cromatografía (20% tert-butil-metiléter en 1:1 CH₂Cl₂ / heptano) para dar compuesto del título como un polvo blanco (350 mg). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,02 – 3,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,56 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 334/336 (M+H)⁺.

Ejemplo 159D

6-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)nicotinato de metilo

Al Ejemplo 159C (349 mg, 1,044 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paladio(II) (15 mg, 0,021 mmol) en un reactor de 50 mL Hast C se agregaron metanol (10 mL) y trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmol). El reactor se desgasificó con argón varias veces, luego se llenó con monóxido de carbono y se calentó a 100 °C durante 11 hr a 60 psi. La muestra se concentró y se particionó entre agua y tert-butil-metiléter. La fase acuosa se separó y se extrajo con tert-butil-metiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua y luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se

concentró, y se sometió a cromatografía (25 to 50% tert-butil-metiléter / heptano) para dar compuesto del título impuro (79 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,07 (dd, J = 17,0, 11,6 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 17,0, 4,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,65 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 9,20 – 9,21 (m, 1H); MS (DCI) m/z 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 159E

6-(4-(etoxiimino)-7-metoxicroman-2-il)nicotinato de metilo

El metilo impuro 6-(7-metoxi-4-oxocroman-2-il)nicotinato del Ejemplo 159D (77 mg, <0,25 mmol), O-etilclorhidrato de hidroxilamina (22 mg, 0,23 mmol) y acetato de potasio (36 mg, 0,37 mmol) se calentaron en etanol (1 mL) a 50°C durante 20 minutos. Se agregó más O-etilclorhidrato de hidroxilamina (13 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante otras 3 horas. La suspensión se llevó a temperatura ambiente, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre sílice (30% tert-butil-metiléter / heptano) para dar compuesto del título como un sólido impuro (aproximadamente 75 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,72 (dd, J = 17,2, 11,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 17,2, 3,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,26 (dd, J = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 9,19 – 9,22 (m, 1H); MS (DCI) m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 159F

6-(4-amino-7-metoxicroman-2-il)nicotinato de metilo

El 6-(4-(etoxiimino)-7-metoxicroman-2-il)nicotinato de metilo impuro del Ejemplo 159E (72 mg, 0,2 mmol) y metanol (10 mL) se agregaron a una dispersión acuosa de a Ra-Ni 2800 (700 mg, 5,4 mmol) en un recipiente de presión de 50 mL y se agitó durante 36 horas bajo hidrógeno a 30 psi y temperatura ambiente. La muestra se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre sílice (0 a 5% NH₄OH conc. ac. / acetonitrilo) para dar el compuesto del título como un jarabe ámbar (38 mg); MS (DCI) m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 159G

rel-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

La mezcla de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,16 mmol), carbonildiimidazol (27 mg, 0,17 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,4 mg, 18 μmol) se agitaron en acetonitrilo anhidro (350 μL) por 100 minutos y luego se transfirió a un recipiente que contiene Ejemplo 159F (aproximadamente 37 mg, 0,12 mmol) con un enjuague de acetonitrilo (100 μL). Después de varios minutos, se agregó diisopropiletilamina (16 μL, 92 μmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas antes de concentrarse. El residuo se sometió a cromatografía

sobre sílice (5 a 25% tert-butil-metiléter en 1:1 CH₂Cl₂ / heptano) para dar una mezcla de diastéromeros. Se combinaron las fracciones apropiadas, se concentró, y se sometió a cromatografía preparativa en fluido supercrítico para mantener una contrapresión máxima de 10 MPa usando una columna Whelk-O S.S (21 x 250 mm), con la muestra a una concentración de 5 mg / mL en metanol, usando un co solvente de 15% metanol y 0,1% dietilamina en CO₂ a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar Ejemplo 159G (tiempo de retención = 11,50 minutos). La estereoquímica se asignó en forma arbitraria. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,04 – 1,09 (m, 2H), 1,60 – 1,64 (m, 2H), 2,16 (ddd, J = 14,2, 10,4, 4,8 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 14,2, 3,8, 2,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,92 (ddd, J = 7,1, 4,8, 3,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,00 – 7,07 (m, 2H), 7,15 – 7,22 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 537 (M-H)⁻.

Ejemplo 160

rel-6-[(2S,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título (tiempo de retención = 14,20 minutos) se aisló de la cromatografía preparativa en fluido supercrítico que se describe en el Ejemplo 159 G. La estereoquímica se asignó en forma arbitraria. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,05 – 1,08 (m, 2H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 2,16 (ddd, J = 14,1, 10,4, 4,8 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 14,1, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,92 (ddd, J = 7,1, 4,8, 3,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 2H), 7,15 – 7,21 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 9,14 – 9,15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻.

Ejemplo 161

rel-6-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título (tiempo de retención = 16,19 minutos) se aisló de la cromatografía preparativa en fluido supercrítico descrita en el Ejemplo 159G. MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻. La estereoquímica se asignó en forma arbitraria.

Ejemplo 162

rel-6-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título (tiempo de retención = 19,80 minutos) se aisló de la cromatografía preparativa en fluido supercrítico descrita en el Ejemplo 159G. MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻. La estereoquímica se asignó en forma arbitraria.

Ejemplo 163

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de etilo

Ejemplo 163A

clorhidrato de *rac*-(2*R*,4*R*)- 4-amino-7-metoxicroman-2-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 130C (1,5 g, 5,37 mmol) en ácido acético (5 mL) se trató con óxido de platino(IV) (0,244 g, 1,074 mmol). El recipiente se burbujeó con N₂ luego la reacción se agitó bajo un balón de H₂ durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el material filtrado se concentró. El aceite incoloro resultante se disolvió en tert-butil-metiléter (10 mL) y se acidificó con 3 M HCl en ciclopentilo méter etílico (0,326 mL, 10,74 mmol). La mezcla se concentró y se colocó bajo vacío durante la noche a 50 °C para dar el compuesto del título como una relación 13:1 de cis:trans. Solo los picos del isómero cis mayoritario only se informan en la RMN: ¹H RMN (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 10,6, 2,6 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,46 (ddd, *J* = 13,1, 5,7, 2,6 Hz, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 163B

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 163A (2,1 g, 7,30 mmol) y trietilamina (3,05 mL, 21,89 mmol) en CH₂Cl₂ (29 mL) a 0 °C se trató por goteo con una solución de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarbonilo (preparado como se describe en el Ejemplo 8D) en CH₂Cl₂ (5 mL) y luego se agitó a 30 minutos a 0 °C. La mezcla se particionó entre HCl 1M (10 mL) y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. las fases en CH₂Cl₂ combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 40% acetato de etilo en heptanos para dar a producto que era una mezcla 14:1 de isómeros cis y trans. 1,5 g de este producto se precipitó a partir de acetato de etilo/heptanos para dar el compuesto del título diastereomericamente puro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,21 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (ddd, *J* = 13,8, 6,0, 3,7 Hz, 1H), 1,99 (dt, *J* = 15,1, 7,8 Hz, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,61 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,13 – 1,02 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 474 (M-H)⁻.

Ejemplo 164

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

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, utilizando el producto del Ejemplo 163B en lugar del producto del Ejemplo 151G, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,21 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,59 (ddd, *J* = 13,6, 5,7, 3,5 Hz, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,14 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 446 (M-H)⁻.

Ejemplo 165

ácido *rel*-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3- carboxílico

Ejemplo 165A

(*S*)-N-(1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida

Una solución de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (1 g, 6,02 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propansulfonamida (0,802 g, 6,62 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (10 mL) se trató con etóxido de titanio (IV) (5,15 g, 22,57 mmol), se calentó a 90 °C bajo N₂ por 2 horas, se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de tierra diatomea para eliminar los sólidos. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 30 % a 100 % acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (377 mg, 1,400 mmol, 23,26 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,62 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,48 – 6,43 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)⁺; MS (ESI-) *m/z* 433 (M-H)⁻.

Ejemplo 165B

rel-6-((*S*)-3-(((*S*)-tert-butilsulfinil)imino)-1-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propil)nicotinato de metilo

Una solución de diisopropilamina (163 µL, 1,143 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) bajo N₂ a -20 °C se trató con 2,5 M *n*-butil-litio en hexanos (437 µL, 1,091 mmol) y se agitó durante 15 minutos. En un recipiente separado, una solución del producto del Ejemplo 165A (140 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) bajo N₂ a -20 °C se trató durante 1 minuto con la solución de diisopropilamina de litio. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 hora, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución de 6-formilnicotinato de metilo (86 mg, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL), se llevó a 0 °C, se enfrió a -30 °C, se trató con una solución de 10 % ácido acético en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (52 mg, 23 % de rendimiento) como el segundo isómero en eluir. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,25 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz,

1H), 7,38 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 5,34 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 435 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 165C

rel-6-((R)-4-(((S)-tert-butilsulfinil)imino)-7-metoxicroman-2-il)nicotinato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 165B (52 mg, 0,120 mmol) y trifenilfosfina (31,4 mg, 0,120 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0 °C se trató por goteo con una solución 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (54,5 µL, 0,120 mmol) durante 3 minutos, se agitó a 0 °C durante 10 minutos, allowed to stirse agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y directamente se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título (18 mg, 0,043 mmol, 36,1 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 – 9,18 (m, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 12,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (dd, $J = 17,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (dd, $J = 17,5, 12,5$ Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 417 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 165D

rel-6-((2R,4R)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)nicotinato metilo

Una solución del producto del Ejemplo 165C (17,4 mg, 0,042 mmol) en metanol (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH₄ (4,74 mg, 0,125 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con HCl 4 M en dioxano (209 µL, 0,836 mmol), se agitó a 0 °C durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre tert-butil-metiléter (30 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se basificó hasta pH 8 con sólido NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (12 mg, 0,038 mmol, 91 % de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 1,83 (q, $J = 11,5$ Hz, 1H). La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 165E

rel-6-((2R,4R)-4-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metoxicroman-2-il)nicotinato de metilo

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126G, pero utilizando el producto del Ejemplo 165D en lugar del producto del Ejemplo 126F, y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 - 100 % acetato de etilo en heptano, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J =$

8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,43 (dt, $J = 9,4, 4,3$ Hz, 1H), 5,36 – 5,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,76 (ddd, $J = 13,3, 6,1, 2,4$ Hz, 1H), 1,85 (dt, $J = 13,3, 10,4$ Hz, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 0,92 – 0,80 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 537 (M-H)⁻.

Ejemplo 165F

ácido *rel*-6-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]piridin-3- carboxílico

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 152, pero utilizando el producto del Ejemplo 165E en lugar del producto del Ejemplo 151G, se obtuvo el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,52 – 5,32 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,82 (ddd, $J = 13,4, 6,0, 1,9$ Hz, 1H), 1,91 – 1,67 (m, 3H), 1,15 – 1,06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 523 (M-H)⁻.

Ejemplo 166

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-*N*-propil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

Una solución madre del Ejemplo 164 y diisopropiletilamina (0,089 M y 0,26 M en dimetilacetamida, respectivamente, 344 μ L, 0,031 mmol del Ejemplo 164 (1,0 equivalente) y 0,092 mmol de diisopropiletilamina (3,0 equivalentes)), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,11 M en dimetilacetamida, 344 μ L, 0,037 mmol, 1,2 equivalentes), y 2-propilamino-etanol (0,40 M en dimetilacetamida, 117 μ L, 0,046 mmol, 1,5 equivalentes) se aspiraron de sus respectivos viales de origen, se mezclaron a través de un tubo de mezclado PFA(0,2 mm de diámetro interno), y se cargaron en un bucle de inyección. El segmento de reacción se inyectó en el reactor de flujo (Espiras de Hastelloy, 0,75 mm de diámetro interno, 1,8 mL volumen interno) configurado a 75 °C, y que atraviesa el reactor a 180 μ L min⁻¹ (tiempo de residencia de 10 minutos). Después de salir del reactor, la reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando LC preparativa método TFA1 para dar el compuesto del título (11,4 mg, 70% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 – 3,18 (m, 6H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,74 – 1,33 (m, 4H), 1,14 – 0,90 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 533,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

rac-(2*R*,4*R*)-*N*-bencil-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 167 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, utilizando 2-bencilamino-etanol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (7,3 mg, 41% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,35 – 7,12 (m, 8H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,36 – 6,09 (m, 1H), 5,23 – 5,05 (m, 2H), 4,73 – 4,36 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 – 3,46 (m, 3H), 3,47 – 3,23 (m, 1H), 2,30 – 1,95 (m, 2H), 1,55 – 1,34 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxi-2-feniletil)-7-metoxi-*N*-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 168 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 2-metilamino-1-fenil-etanol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (15,5 mg, 87% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,42 – 7,12 (m, 8H), 6,94 (td, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,46 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,80 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 3,63 – 3,36 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,17 – 1,90 (m, 2H), 1,44 (tdd, J = 12,2, 7,3, 3,3 Hz, 2H), 1,05 (tt, J = 5,2, 2,6 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 581,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*R*)-2-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 169 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 2-piperazin-1-il-etanol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (15,2 mg, 73% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,20 – 5,07 (m, 2H), 3,91 – 3,72 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,29 (s, 4H), 3,25 – 3,19 (m, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,55 – 1,34 (m, 2H), 1,15 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 560,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 170 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, utilizando 2-amino-2-metil-propan-1-ol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (5,6 mg, 35% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 6,93 (dd, J =

8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 9,3, 6,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45 – 3,30 (m, 2H), 2,23 (ddd, J = 13,5, 6,3, 2,9 Hz, 1H), 1,91 (dt, J = 13,5, 9,8 Hz, 1H), 1,55 – 1,33 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 519,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 171 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 2-amino-2-fenil-etanol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (14,2 mg, 81% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,29 – 7,06 (m, 6H), 7,01 – 6,82 (m, 1H), 6,55 – 6,47 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 4,85 (td, J = 5,9, 2,7 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 5H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,29 (m, 2H), 1,10 – 0,93 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 567,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 172 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 1,1-dioxotian-4-amina en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (9,0 mg, 51% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (p, J = 7,3, 6,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,24 – 2,96 (m, 4H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (m, 5H), 1,53 – 1,36 (m, 2H), 1,13 – 0,99 (m, 2H).; MS (APCI+) m/z 578,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-*N*-[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 173 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 3-(trifluorometil)oxetan-3-amina en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (2,3 mg, 13% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 1H), 4,82 –

4,60 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 571,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{(2*R*,4*R*)-2-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 174 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (7,3 mg, 41% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 – 5,06 (m, 2H), 3,69 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,26 – 1,83 (m, 6H), 1,54 – 1,35 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 551,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 175 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando clorhidrato de 1,4-oxazepan en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (14,1 mg, 86% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 – 3,40 (m, 11H), 2,21 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,68 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 176 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando *N*-metiloxetan-3-amina en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (16,2 mg, >99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 10,0, 6,0 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,20 (m, 2H), 3,81 – 3,61 (m, 5H), 3,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 1H), 1,58 – 1,29 (m, 2H), 1,14 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 177 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, utilizando morfolina en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (10,2 mg, 64% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,16 – 5,05 (m, 2H), 3,87 (s, 0H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,55 (m, 4H), 3,49 (s, 4H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 2H), 1,15 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 178 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etanol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (5,5 mg, 30% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,35 – 7,07 (m, 4H), 7,07 – 6,80 (m, 4H), 6,56 – 6,48 (m, 1H), 6,48 – 6,38 (m, 1H), 5,21 – 5,03 (m, 2H), 4,69 (ddd, J = 16,6, 10,0, 3,0 Hz, 1H), 3,89 – 3,78 (m, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 3H), 3,68 – 3,47 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 1,84 (m, 1H), 1,53 – 1,31 (m, 2H), 1,10 – 0,95 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 597,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-[2-(3-hidroxifenil)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 179 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando clorhidrato de 3-(2-aminoetil)fenol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (11,8 mg, 68% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (td, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,66 – 6,55 (m, 3H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,55 – 1,32 (m, 2H), 1,16 – 0,97; MS (APCI+) *m/z* 567,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 180

rac-(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 180 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 2-amino-propan-1,3-diol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa método TFA6 para dar el compuesto del título (11,3 mg, 71% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 10,5, 2,9 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 – 3,37 (m, 4H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 1H), 1,55 – 1,34 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

rac-(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 181 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166, pero utilizando 1-amino-indan-2-ol en lugar de 2-propilamino-etanol y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (11,3 mg, 70% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,34 – 6,77 (m, 8H), 6,57 – 6,44 (m, 1H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 3H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,44 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 1,96 (m, 1H), 1,56 – 1,36 (m, 2H), 1,15 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 182

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida

Una solución madre del Ejemplo 134 y diisopropiletilamina (0,089 M y 0,26 M en dimetilacetamida, respectivamente, 344 μL, 0,031 mmol del Ejemplo 134 (1,0 equivalente) y 0,092 mmol de diisopropiletilamina (3,0 equivalentes)), hexafluorofosfato (V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,11 M en dimetilacetamida, 344 μL, 0,037 mmol, 1,2 equivalentes), y 2-aminofenol (0,40 M en dimetilacetamida, 117 μL, 0,046 mmol, 1,5 equivalentes) se aspiraron de sus respectivos viales de origen, se mezclaron a través de un tubo de mezclado PFA(0,2 mm de diámetro interno), y se cargaron en un bucle de inyección. El segmento de reacción se inyectó en el reactor de flujo (Espiral de Hastelloy, 0,75 mm de diámetro interno, 1,8 mL volumen interno) configurado a 75 °C, y pasó por el reactor a 180 μL min⁻¹ (tiempo de residencia de 10 minutos). A la salida del reactor, la reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (5,7 mg, 34% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,93 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,6

Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,31 – 2,07 (m, 2H), 1,53 – 1,33 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 539,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxietyl)-7-metoxi-*N*-propil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 183 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-propilamino-etanol en lugar 2-aminofenol para dar el compuesto del título (9,6 mg, 59% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,05 – 4,86 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63 – 3,20 (m, 6H), 2,15 – 1,91 (m, 2H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,31 (m, 2H), 1,13 – 0,89 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 533,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

rac-(2*R*,4*S*)-*N*-bencil-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxietyl)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 184 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-bencilamino-etanol en lugar 2-aminofenol para dar el compuesto del título (7,4 mg, 41% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,39 – 7,11 (m, 8H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,99 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,49 – 3,31 (m, 2H), 2,20 – 1,97 (m, 2H), 1,41 (td, J = 11,4, 10,5, 8,1 Hz, 2H), 1,11 – 0,95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-feniletyl)-7-metoxi-*N*-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 185 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-metilamino-1-fenil-etanol foen lugar der 2-aminofenol para dar el compuesto del título (11,2 mg, 63% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,44 – 7,06 (m, 8H), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,37 – 6,24 (m, 1H), 5,10 – 4,86 (m, 2H), 4,81 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 – 3,34 (m, 2H), 2,91 (d, J = 23,4 Hz, 3H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,56 – 1,13 (m, 2H), 1,07 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{(2*R*,4*S*)-2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 186 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando piperidin-4-ol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (6,8 mg, 42% de

rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 120 °C, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,26 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,05 – 4,91 (m, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 2,14 – 1,91 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,39 (dt, $J = 11,7, 9,5$ Hz, 4H), 1,11 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 187

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-2-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil}-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 187 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-piperazin-1-il-etanol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (15,9 mg, 77% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 120 °C, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 2,21 – 1,92 (m, 2H), 1,54 – 1,31 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 560,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 188

rac-(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 188 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 1-amino-2-metil-propan-2-ol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (9,0 mg, 56% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,19 – 3,00 (m, 2H), 2,22 – 1,95 (m, 2H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 8H); MS (APCI+) m/z 519,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 189

rac-(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

Ejemplo 189 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-amino-2-metil-propan-1-ol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (8,8 mg, 55% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 90 °C, $\text{DMSO-}d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7,30 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,87 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,18 – 1,90 (m, 2H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 – 0,95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 519,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 190

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 190 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-amino-2-fenil-etanol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (11,4 mg, 65% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,37 – 6,91 (m, 9H), 6,57 – 6,43 (m, 2H), 4,95 – 4,80 (m, 2H), 4,74 – 4,53 (m, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 5H), 2,21 – 1,93 (m, 2H), 1,51 – 1,31 (m, 2H), 1,12 – 0,94 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 567,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 191 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 1,1-dioxotian-4-amina en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (9,8 mg, 55% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,55 – 6,39 (m, 2H), 4,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,99 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,19 – 1,90 (m, 6H), 1,52 – 1,32 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 579,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-*N*-[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 192 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 3-(trifluorometil)oxetan-3-amina en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (3,3 mg, 19% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (dd, *J* = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 – 1,93 (m, 2H), 1,52 – 1,32 (m, 2H), 1,13 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 571,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{(2*R*,4*S*)-2-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il}ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 193 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (9,8 mg, 58% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,5

Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 8,7, 3,4 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 4H), 2,22 – 1,93 (m, 6H), 1,53 – 1,31 (m, 2H), 1,12 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 551,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 194 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando clorhidrato de 1,4-oxazepan en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (8,7 mg, 53% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,04 – 4,93 (m, 2H), 3,70 (s, 7H), 3,64 – 3,55 (m, 4H), 2,17 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 1,12 – 0,96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 195 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando *N*-metiloxetan-3-amina en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (13,7 mg, 86% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,99 – 4,83 (m, 2H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 3,80 – 3,55 (m, 5H), 3,55 – 3,34 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 3H), 2,21 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 1,21 – 0,98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

rac-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[(2*R*,4*S*)-7-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]ciclopropancarboxamida

El Ejemplo 196 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, utilizando morfolina en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (9,5 mg, 60% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,07 – 4,93 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (td, J = 4,8, 1,6 Hz, 4H), 3,51 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,32 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

rac-(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-*N*-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 197 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, utilizando 2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etanol for 2-aminofenol para dar el compuesto del título (11,3 mg,

70% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,33 – 7,12 (m, 5H), 7,04 – 6,85 (m, 3H), 6,56 – 6,41 (m, 2H), 5,22 – 5,10 (m, 1H), 4,94 – 4,76 (m, 1H), 4,70 – 4,51 (m, 1H), 3,80 (d, J = 17,0 Hz, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 3H), 3,68 – 3,49 (m, 2H), 2,23 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 597,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 198

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 198 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando clorhidrato de 3-(2-aminoetil)fenol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (12,7 mg, 73% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 3H), 6,49 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (dt, J = 14,0, 4,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,21 – 0,95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 567,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 199

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N-(1,3-dihidropropan-2-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 199 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, pero utilizando 2-amino-propan-1,3-diol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (10,7 mg, 67% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 3,80 (h, J = 5,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,59 – 3,36 (m, 4H), 2,15 (dt, J = 14,0, 4,2 Hz, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 1H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 1,21 – 0,95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 200

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxamida

El Ejemplo 200 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 182, utilizando 1-amino-indan-2-ol en lugar de 2-aminofenol para dar el compuesto del título (11,3 mg, 70% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,37 – 6,90 (m, 8H), 6,57 – 6,45 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,89 (m, 1H), 4,83 – 4,67 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,69 (d, 3H), 3,10 (dd, J = 16,4, 5,2 Hz, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 1H), 2,32 – 1,98 (m, 2H), 1,55 – 1,34 (m, 2H), 1,22 – 0,97 (m, 2H).; MS (APCI+) m/z 579,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 201

ácido *rac*-1-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]carbonil}pirrolidin-3-carboxílico

Una solución madre del Ejemplo 134 y diisopropiletilamina (0,044 M y 0,13 M en dimetilacetamida, respectivamente, 1,0 mL, 0,044 mmol Ejemplo 134 (1,0 equivalente) y 0,13 mmol diisopropiletilamina (3,0 equivalentes)) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,054 M en dimetilacetamida, 1,0 mL, 0,054 mmol, 1,2 equivalentes) se combinaron y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó ácido pirrolidin-3-carboxílico (0,40 M en dimetilacetamida, 167 μ L, 0,067 mmol, 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a 75 °C durante 30 minutos. La reacción se cargó directamente en un bucle de inyección y se purificó usando LC preparativa, método TFA6, para dar el compuesto del título (5,7 mg, 34% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) el espectro contiene picos del diastereómero δ 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,80 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 – 3,34 (m, 4H), 2,07 (d, *J* = 39,1 Hz, 5H), 1,43 – 1,37 (m, 2H), 1,04 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 545,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(6-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico

Ejemplo 202A

(*R*)- 4-(4-((benciloxi)imino)-7-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 110A (29,52 g, 95 mmol) se disolvió en 190 mL de piridina seca. Se agregó O-bencilclorhidrato de hidroxilamina (15,84 g, 99 mmol), y la solución se calentó a 50 °C durante 16 horas. El recipiente de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se particionó entre acetato de etilo (300 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1M (3x100 mL) y salmuera (100 mL) luego se concentró y se trituro con heptanos para dar una masa sólida, que se filtró luego se trituro en un mortero y se secó hasta peso constante para dar 35 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. Se presentan los datos analíticos para el isómero mayoritario. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 6,57 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (dd, *J* = 17,2, 3,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 17,2, 12,2 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 418,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 202B

clorhidrato de 4-((2*R*,4*R*)-4-amino-7-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 202A (20 g 47,9 mmol) se disolvió en 300 mL de ácido acético y 5% Pt/C húmedo (1,5 g peso húmedo, 58,9% agua, 0,884 g o 4,42% base seca) en un reactor de acero inoxidable de 300-mL. La atmósfera se reemplazó con argón y luego se presurizó a 30 psi con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 30 psi de hidrógeno por 18 horas. La reacción se monitoreó mediante HPLC para verificación de la desaparición del material de partida. Una vez logrado el aproximadamente 95% de conversión (18 horas, monitoreado por LC-MS), el reactor se venteó y la mezcla de reacción se filtró a través de una membrana GHP Acrodisc de 0,45 μm . El solvente se eliminó al vacío para dar 60 g de material crudo. El material crudo se calentó a 70 °C en 250 mL de 4:1 tert-butil-metiléter:heptanos hasta obtener una solución límpida. Se agregó HCl (3M en ciclopropilo méter etílico, 47,9 mL, 144 mmol) por goteo a la misma temperatura, y un sólido blanco precipitó de la mezcla de reacción. El recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido blanco opaco resultante se retiró por filtración usando el embudo de frita. El sólido se lavó con tert-butil-metiléter (2 x 100 mL) y se secó en el embudo. El sólido blanco resultante se calentó adicionalmente a 70 °C en tolueno (20 mL) por 30 minutos para eliminar otras impurezas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró usando un embudo de frita y se lavó con 75 mL de tolueno y 100 mL de heptanos luego se secó hasta peso constante para dar 19,8 g del compuesto del título (79% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (s, 3H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 3H), 6,62 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 1,96 (q, J = 11,8 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 297,1 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^+$.

Ejemplo 202C

1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilato de metilo

Se suspendió ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico (2 g, 8,26 mmol) en acetonitrilo (16,52 mL) y se agregó *N*-bromosuccinimida (1,911 g, 10,74 mmol), seguido por cloruro de hierro (III) (0,670 g, 4,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, tiosulfato de sodio saturado, y la salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio luego se concentró para dar un aceite crudo oscuro. El material crudo se disolvió en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano y metanol (20 mL total) y se agregó por goteo TMS-diazometano (2M en éter dietílico, 5,37 mL, 10,74 mmol). Luego de completarse la adición, la TLC indicó que la conversión al metiléter ya se había completado. El solvente se eliminó al vacío y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con acetato de etilo/heptanos 0-10% a lo largo de 20 minutos en una columna de gel de sílice de 40 g gel de sílice para dar 1,56 g del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 202D

ácido 1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxílico

El Ejemplo 202C (1,354 g, 4,04 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,10 mL) y trimetilsilanolato de potasio (0,778 g, 6,06 mmol). La solución resultante de color amarillo claro se calentó a 40 °C durante 2 horas. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con HCl 1M (10 mL) durante 5 minutos y se particionó entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar 1,25 g del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 1,97 – 1,73 (m, 2H), 1,27 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 338,3 (M+H₂O)⁺.

Ejemplo 202E

Cloruro de 1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilo

El Ejemplo 202D (1 g, 3,11 mmol) se disolvió en diclorometano (7,79 mL). La solución resultante se trató con dicloruro de oxalilo (0,791 mL, 9,34 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (4,55 mg, 0,062 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se concentró. El aceite crudo resultante se disolvió en 10 mL de diclorometano y se concentró al vacío. El cloruro de ácido obtenido se usó en forma inmediata en la reacción de acoplamiento de amida después de la preparación del compuesto como una solución en 5 mL de diclorometano seco.

Ejemplo 202F

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-metoxicroman-2-il)benzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 202B (1,092 g, 3,12 mmol) en diclorometano (15,61 mL) en un balón de 100-mL se enfrió a <5 °C en un baño de agua-hielo, y se agregó trietilamina (1,305 mL, 9,37 mmol). Una solución recién preparada del Ejemplo 202E (1,06 g, 3,12 mmol) en 2 mL de diclorometano se agregó por goteo mediante una jeringa, y la reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con *tert*-butil-metiléter (30 mL) y se agitó con HCl 1M (10 mL) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de la purificación acuosa estándar, el sólido crudo resultante se suspendió en una mezcla de acetato de etilo/heptanos (1:4, 10 mL) a 75 °C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se recogió por filtración usando un embudo fritado y se secó hasta peso constante para dar 1,25 g del compuesto del título. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 24,1 Hz, 2H), 6,55 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,47 (td, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 5,32 – 5,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (ddd, *J* = 13,3, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,83 (dt, *J* = 13,4, 11,0 Hz, 2H), 1,12 (br s, 2H); MS(ESI+) m/z 297,1 (M-Amida+H)⁺.

Ejemplo 202G

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-hidroxicroman-2-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 202F (1 g, 1,622 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,798 g, 4,87 mmol) se disolvieron en 10 mL de diclorometano seco y la solución se enfrió a <-20 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se agregó solución de tricloruro de boro (1M en diclorometano, 4,87 mL, 4,87 mmol) por goteo a lo largo de 5 minutos, y la reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora. La solución resultante se volcó sobre agua helada y se extrajo con diclorometano (3 x20 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío hasta aproximadamente 5 mL y luego se diluyeron con 20 mL de tert-butil-metiléter. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo resultante se suspendió con 15 mL de tert-butil-metiléter y se concentró parcialmente al vacío y luego se agregó tert-butil-metiléter, se concentró nuevamente y se suspendió con tert-butil-metiléter. La suspensión se lavó con agua (2 x 20 mL) y la fase orgánica luego se concentró al vacío y se filtró a través de una almohadilla de sílice de 1 pulgada, eluyendo con tert-butil-metiléter. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco crudo, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (501 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (br s, 2H), 6,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 – 5,78 (br s, 1H), 5,44 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,53 (ddd, *J* = 13,3, 6,0, 2,0 Hz, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,81 (dt, *J* = 13,1, 10,8 Hz, 2H), 1,11 (br s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 283,1 (M-Amida+H)⁺.

Ejemplo 202H

ácido 4-((2*R*,4*R*)-4-(1-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-7-(difluorometoxi)croman-2-il)benzoico

El Ejemplo 202G (0,980 g, 1,627 mmol) se suspendió en acetonitrilo (8,13 mL). La suspensión se enfrió a <-25 °C en un baño de acetona-hielo seco y se agregó (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,434 mL, 2,440 mmol), y luego se agregó por goteo hidróxido de potasio acuoso (4 M, 8,13 mL, 32,5 mmol) a una velocidad tal de que la temperatura se mantuviera por debajo de -15 °C. Luego de completarse la adición (2 minutos), la reacción se agitó durante otros 15 minutos, punto en el cual se calentó a temperatura ambiente. Se agregó metanol (5 mL), y la reacción se calentó a 40 °C durante 15 minutos. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de acetato de isopropilo y se lavó con KOH (2 M, 3 X 10 mL), 20 mL de HCl 1M, y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con acetato de etilo/heptanos 0-100% a lo largo de 20 minutos en una columna de gel de sílice de 40 g para dar 275 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆; 90 °C) δ 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H; CF₂H) 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 2,6 Hz,

1H), 5,46 – 5,30 (m, 2H), 2,22 – 1,95 (m, 2H), 1,68 (dt, $J = 9,7, 3,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 1H), 1,08 (s, 2H); MS (ESI+) $m/z = 636,0$ (M-H)⁻.

Ejemplo 203

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

Una mezcla del producto del Ejemplo 122 (0,100 g, 0,178 mmol), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) (0,086 g, 0,268 mmol), y trietilamina (0,080 mL, 0,572 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y se observó una mezcla turbia. La mezcla luego se trató con cloruro de litio (2,5 mg, 0,059 mmol) y metansulfonamida (22 mg, 0,228 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μ m 100Å AXIA™ (30 mm $\times$ 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético en agua 0,1% (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10% A, 0,5-7,0 minutos gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 minutos 95% A, 10,0-12,0 minutos gradiente lineal 95-10% A), dando el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 40% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61 - 7,17 (m, 6H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,77 - 6,68 (m, 2H), 5,50 - 5,32 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 2H), 1,06 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 636,9 (M+H)⁺.

Determinación de la actividad biológica

Ensayos celulares

Ensayo de Expresión en superficie celular-Peroxidasa de rábano picante (CSE-HRP):

Se desarrolló un ensayo celular para medir la expresión en la superficie celular de F508delCFTR después de la corrección con compuestos de ensayo en la línea de células epiteliales derivadas de pulmón de humano (CFBE41o-) (Veit G y col, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202). Esto se logró por expresión de la mutación F508delCFTR junto con una peroxidasa de rábano picante (HRP) en el cuarto bucle exofacial y por posterior medida de la actividad de HRP usando la lectura de luminiscencia de estas células, CFBE41o-F508delCFTR-HRP, que se incubaron durante la noche con los compuestos correctores de ensayo. Brevemente, para este ensayo primario, las células CFBE41o-F508delCFTR-HRP se plaquearon en placas de 384 pocillos (Greiner Bio-one; Cat 781080) a 4.000 células/pocillo junto con 0,5 μ g/ml de doxiciclina para inducir la expresión de F508delCFTR-HRP y luego se incubaron a 37 °C, 5% de CO₂ durante 72 horas. Los compuestos de ensayo se agregaron luego a las concentraciones requeridas y se incubaron adicionalmente durante entre 18 y 24 horas a 33 °C. La mayor concentración ensayada fue 20 μ M con una curva de respuesta a concentración de 8 puntos usando una dilución en 3 veces. Se realizaron tres replicados para determinar una EC₅₀. Todas las placas contenían controles negativos (dimetilsulfóxido,

DMSO) y controles positivos (3 μ M de ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) así como respuesta de concentración en placa del control positivo. Luego de la incubación, las placas se lavaron 5 veces con solución salina amortiguada de fosfato de Dulbecco (DPBS), seguido por el agregado del sustrato de HRP, luminol (50 μ l), y por medida de la actividad de HRP usando la lectura de luminiscencia en el lector de placas multimarca EnVision® (Perkin Elmer; número de producto 2104-0010). Las cuentas en crudo del experimento se analizaron usando Accelrys® Assay Explorer v3.3.

Se usó un Z' mayor que 0,5 para pasar el criterio de control de calidad para las placas.

El Z' se define como:

$$1 - [3*SD_{\text{Control positivo}} + 3*SD_{\text{Control negativo}} / \text{Absoluto (Promedio Control positivo} - \text{Promedio Control negativo)}]$$

en donde "SD" es la desviación estándar.

La actividad % medida para cada una de las 8 concentraciones de ensayo del compuesto de ensayo se normalizó al control positivo correspondiente a la placa usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad} = [(\text{respuesta al compuesto de ensayo} - \text{respuesta al DMSO}) / (\text{respuesta al control positivo} - \text{respuesta al DMSO})] * 100$$

La actividad % máxima lograda por el compuesto de ensayo a cualquier concentración se presenta en la Tabla 1 junto con la EC₅₀ calculada usando la siguiente curva sigmoidea general con la ecuación de pendiente de Hill variable (descrito como Modelo 42 en el programa de computación Accelrys® Assay Explorer v3.3):

$$y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$$

La curva sigmoidea general con concentración, respuesta, máximo, mínimo, EC₅₀ y pendiente de Hill.

Este modelo describe una curva sigmoidea con un basal ajustable, a. La ecuación puede usarse para ajustar curvas en donde la respuesta aumenta o disminuye respecto a la variable independiente, "x".

"x" es una concentración de fármaco bajo ensayo.

"y" es la respuesta.

"a" es la respuesta máxima, y "d" es la respuesta mínima

"c" es el punto de inflexión (EC₅₀) para la curva. Es decir, "y" es la mitad entre las asíntotas inferior y superior cuando x = c.

“b” es el factor de pendiente o coeficiente de Hill. El signo de b es positivo cuando la respuesta aumenta con el aumento de la dosis y es negativo cuando la respuesta disminuye con el aumento de la dosis (inhibición).

Tabla 1. Datos de CSE-HRP

Ejemplo	EC ₅₀ (μM)	Actividad % máxima (%)
1	0,28	102
2	2,71	122
3	0,39	135
4	1,19	73
5	2,45	92
6	0,38	120
7	5,84	58
8	1,75	98
9	0,42	84
10	4,1	112
11	0,91	102
12	5,47	58
13	4,57	118
14	0,85	78
15	2,47	101
16	0,37	108
17	2,64	78
18	0,35	113
19	0,63	103
20	4,62	30
21	0,80	142
22	1,77	109
23	20	12
24	8,37	63
25	3,91	41
26	0,34	93
27	0,12	113
28	3,24	98

Ejemplo	EC ₅₀ (μM)	Actividad % máxima (%)
29	5,71	106
30	1,88	78
31	10,7	21
32	20	16
33	7,65	38
34	20	15
35	1,16	82
36	1,82	78
37	3,05	88
38	0,61	93
39	1,72	82
40	2,68	107
41	2,58	73
42	20	5
43	0,85	78
44	20	14
45	1,33	89
46	5,14	27
47	4	43
48	1	104
49	0,97	105
50	0,86	101
51	0,97	83
52	1,01	93
53	1,76	90
54	0,86	92
55	2,11	101
56	3,12	124
57	1,69	112
58	2,54	101
59	3,66	101
60	0,7	131

Ejemplo	EC ₅₀ (µM)	Actividad % máxima (%)
61	2,04	132
62	0,69	135
63	0,63	106
64	1,61	78
65	10,1	45
66	6,1	89
67	5,89	128
68	0,87	89
69	2,12	109
70	6,84	94
71	2,84	91
72	2,5	71
73	7,63	57
74	5,53	98
75	3,28	75
76	2,99	105
78	5,28	95
79	7,25	117
80	1,55	114
81	4,5	98
82	2,72	97
83	2,72	106
84	2,24	91
85	6,81	108
86	3,5	101
87	4,63	146
90	3,44	42
91	2,71	82
92	2,57	71
93	2,8	26
94	0,94	119
95	0,92	98

Ejemplo	EC ₅₀ (μM)	Actividad % máxima (%)
96	20	15
97	0,38	90
98	0,57	102
99	3,89	56
100	3,08	40
101	6,65	60
102	4,86	89
103	8,53	28
104	6,58	49
105	7,46	34
106	0,31	88
107	1,13	99
108	0,34	115
109	0,45	94
110	0,28	115
111	0,044	113
112	20	5
113	3,55	49
114	4,76	61
115	1,94	77
116	7,64	59
117	6,01	82
118	8,15	25
119	0,88	71
120	0,50	110
121	0,13	102
122	0,026	122
123	0,050	115
124	6,76	26
125	2,14	115
126	1,38	79
127	2,81	65

Ejemplo	EC ₅₀ (μM)	Actividad % máxima (%)
128	4,57	66
129	6,20	44
130	2,56	79
131	3,60	70
132	3,44	86
133	7,02	25
134	>20	4
135	1,51	97
136	3,36	90
137	0,14	131
138	0,05	119
139	0,10	115
140	2,28	53
141	3,05	54
142	1,18	87
143	8,50	27
144	>20	11
145	2,45	96
146	0,03	129
147	2,04	78
148	2,12	77
149	1,53	85
150	0,42	106
151	6,12	64
152	6,35	59
153	1,90	84
154	0,67	106
155	0,37	108
156	1,23	112
157	1,52	77
158	6,65	101
159	1,36	92

Ejemplo	EC ₅₀ (µM)	Actividad % máxima (%)
160	0,60	104
161	2,26	82
162	0,17	105
163	3,59	42
164	>20	2
165	0,09	123
166	2,00	65
167	1,08	66
168	1,16	67
169	4,90	38
170	1,55	65
171	2,29	40
172	4,08	66
173	2,15	27
174	1,73	55
175	3,20	54
176	9,63	30
177	2,91	56
178	0,74	64
179	0,80	69
180	5,93	59
181	1,59	57
182	0,80	46
183	0,86	67
184	0,58	73
185	0,64	77
186	1,36	66
187	1,95	76
188	4,65	43
189	3,83	58
190	2,79	39
191	4,10	51

Ejemplo	EC ₅₀ (μM)	Actividad % máxima (%)
192	4,40	29
193	0,47	68
194	0,88	68
195	7,53	37
196	1,24	67
197	2,10	73
198	1,71	67
199	6,89	27
200	2,35	61
201	7,92	35
202	0,01	142
202F	0,04	131
203	0,69	157

Circuito de clampeo transepitelial en sayo de conductancia de células epiteliales bronquiales humanas:

Se usó un ensayo en base a células con el uso de células epiteliales bronquiales humanas primarias (hBE) como un ensayo secundario para evaluar la actividad de los novedosos correctores F508delCFTR sobre células hBE primarias con la mutación del CFTR F508del/F508del. El ensayo usó un instrumento TECC-24 (circuito de clampeo transepitelial para 24 pocillos) que mide la funcionalidad del canal mutado por medida de la corriente de cortocircuito corto equivalente (I_{eq}) generado por las células epiteliales polarizadas. El instrumento funciona por medida de la diferencia de potencial transepitelial (V_t) y la resistencia transepitelial (R_t) en un formato de circuito abierto, y la I_{eq} se calcula con el uso de la ley de Ohm ($I_{eq} = V_t/R_t$). El ensayo se corrió en un formato de 24 pocillos y los 24 pocillos se midieron al mismo punto en el tiempo brindando un mayor rendimiento para este ensayo.

Las células epiteliales bronquiales humanas (hBE) primarias de pacientes con F508del/F508delCFTR se expandieron de 1×10^6 a 250×10^6 células (Neuberger T, Burton B, Clark H and VanGoor F; *Cystic Fibrosis*, Methods in Mole Biol 741; eds. Amaral MD and Kunzelmann K, 2011). Para este propósito, se sembraron células aisladas de pacientes con CF con la mutación homocigota en placas de filtro Corning de 24 pocillos (Cat # 3378) que se recubrieron con medio condicionado 3T3 y se hicieron crecer en una interfase aire-líquido durante 35 días usando un medio de diferenciación suplementado Ultrosor® G. El moco de la superficie apical se eliminó 72 horas antes del experimento usando ditiotreitól 3 mM (DTT) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS). La superficie apical se lavó nuevamente a

las 24 horas antes del experimento usando PBS. Las células se incubaron con la respuesta de dosis deseada de los compuestos correctores entre 18 y 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Los compuestos correctores solo se agregan en el lado basolateral de las células epiteliales.

En el día de la medida de la actividad del corrector en el TECC, las células se cambiaron a medio de Coon con bicarbonato y libre de suero F-12 y se dejaron equilibrar durante 90 minutos en un incubador libre de CO₂. Al momento de la medida, los lados apical y basolateral del filtro se bañaron con el medio con modificación de Coon F-12 (con ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 20 mM, pH 7,4 (usando tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 1 M), y las medidas se hicieron a 36,5 °C. Se midieron el voltaje transepitelial (V_t) y la resistencia transepitelial (R_t) usando un clampeo de corriente transepitelial de 24 canales (TECC-24). Se midieron las respuestas de corriente al agregado secuencial de benzamilo (agregado apical 6 μM; para inhibir el canal ENaC epitelial), forskolin (agregado apical y basolateral de 10 μM; para activar el canal de CFTR), potenciador control (*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida; agregado apical y basolateral de 1 μM; para potenciar el canal CFTR) y bumetanida (agregado basolateral de 20 μM; para inhibir el cotransportador Na:2Cl:K, una medida indirecta de la inhibición de la secreción de Cl⁻ mediada por el canal CFTR).

Todas las placas que contenían controles negativos (dimetilsulfóxido, DMSO) que se acoplaron con el potenciador control (*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida) determinaron la respuesta negativa y los controles positivos (3 μM de ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-chromen-2-il]benzoico) acoplado con el potenciador control determinó el 100% de respuesta para medir la corrección del canal CFTR mutado. La actividad porcentual máxima se informa en relación al valor del control positivo.

La actividad % medida para cada una de las 6 concentraciones de ensayo del compuesto de ensayo se normalizó al control positivo de la placa usando la siguiente fórmula:

$$\text{Actividad \%} = [(\text{respuesta al compuesto de ensayo} - \text{respuesta al DMSO}) / (\text{respuesta al compuesto de ensayo} - \text{respuesta al DMSO})] * 100$$

Se usó la siguiente curva log(agonista) vs respuesta usando una pendiente variable de cuatro parámetros para calcular la EC₅₀ (4 PL en el programa de computación Prism v 5):

$$F(x) = D + (A-D) / (1+(x/C)^B)$$

En donde:

“x” es una concentración del fármaco bajo ensayo.

“F(x)” es la respuesta.

“A” es la respuesta máxima, y “D” es la respuesta mínima

“C” es el punto de inflexión (EC_{50}) para la curva. Es decir, “F(x)” es la mitad entre las asíntotas mínima y máxima cuando $x = C$.

“B” es el factor de pendiente o coeficiente de Hill. El signo de B es positivo cuando la respuesta aumenta con el aumento de la dosis y es negativo cuando la respuesta disminuye con el aumento de la dosis (inhibición).

La actividad porcentual máxima y los valores de EC_{50} para los compuestos correctores ensayados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de hBE-TECC

Ejemplo	EC_{50} (μ M)	Actividad % máxima (%)
1	0,29	95
9	0,16	92
19	0,21	111
26	0,11	88
27	0,075	117
28	3,4	51
38	0,61	106
108	0,086	96
109	0,055	70
111	0,005	90
119	0,45	80
121	0,038	87
122	0,004	87
139	0,0313	100
146	0,004	98
148	1,1	44

Inducción de CYP3A4:

Se descongelaron hepatocitos humanos primarios criopreservados y se cultivaron durante la noche antes del tratamiento. Los hepatocitos cultivados se trataron con los compuestos de ensayo (10 μ M), control de vehículo (0,1% de volumen en volumen de DMSO), o inductor prototípico de CYP3A4 (rifampina 10

μM) durante 48 horas, con recambio del medio de cultivo por medio fresco cada 24 horas. Luego de 48 horas de tratamiento, los hepatocitos se recolectaron para el aislamiento de ARN y transcripción reversa, seguido por cuantificación del ARNm de CYP3A4 usando RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa en tiempo real).

El nivel de ARNm de CYP3A4 se usó como una medida de la expresión de CYP3A4 en hepatocitos, que no se esperaba que cambiara en hepatocitos tratados con el control de vehículo (0,1% de volumen en volumen de DMSO), pero que se esperaba que aumente significativamente en hepatocitos tratados con el inductor prototípico (Rifampina). Los niveles de ARNm de CYP3A4 medidos en los hepatocitos tratados con compuesto se expresaron como un porcentaje de la respuesta del control positivo (Rifampina 10 μM).

Inducción en veces = Veces de tratado / veces del control de vehículo

% de control positivo = (inducción en veces de tratado-1) / (Inducción en veces del inductor prototípico-1)

En hepatocitos tratados con el compuesto de ensayo, un aumento del nivel de ARNm de CYP3A4 menor al 20% de la respuesta del control positivo (Rifampina) es considerado como un riesgo bajo de inducción de CYP3A4.

Tabla 3

Ejemplos	ARNm de hepatocitos CYP3A4 % del control positivo
1	14
3	49,3
9	16,1
14	3,54
19	9,38
28	9,41
38	40,2
108	39,6
109	42,2
111	-0,105
122	10,6
146	11,6
Rifampina (control positivo)	100

Se comprende que la precedente descripción detallada y ejemplos acompañantes son meramente ilustrativos y no deben ser tomados como limitantes del alcance de la invención, que se define solamente

por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes. Diferentes cambios y modificaciones de las formas de realización resultarán evidentes para aquellas personas con experiencia en el arte. Dichos cambios y modificaciones, que incluyen sin limitación aquellas relacionadas con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones, o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones de uso de la invención, pueden hacerse sin apartarse del espíritu y alcance de los mismos.