Derivados de biarilo como inhibidores de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD

Campo de la invención

La invención proporciona compuestos derivados de biarilo, el uso de los mismos para la inhibición de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD (PPI) y métodos de tratamiento usando dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

El crecimiento normal de los tejidos, así como la reparación y remodelación de los tejidos, requiere de un control específico y un equilibrio regulado de la actividad transcripcional. La salida transcripcional se coordina a través de una serie de módulos de señalización clave, uno de los cuales es la vía Hippo. Estudios genéticos en *Drosophila* y los mamíferos han definido un casete de señalización central conservado, compuesto de las quinasas MST1/2 y LATS1/2 que inhiben los coactivadores transcripcionales YAP y TAZ (nombre oficial del gen: WWTR1).

Una vía Hippo activada se traduce en que YAP y TAZ se fosforilan y se secuestran/degradan en el citoplasma. Tras la inactivación de la vía Hippo, YAP y TAZ se trasladan al núcleo y se asocian con factores de transcripción, a saber, miembros de la familia TEAD. (TEAD1-4). Los complejos YAP/TAZ-TEAD a su vez, promueven la transcripción de genes aguas abajo implicados en la proliferación, muerte y diferenciación celular. Si bien YAP y TAZ también pueden interactuar con una serie de otros factores, se acepta comúnmente que los TEAD son los mediadores clave del potencial estimulador del crecimiento y tumorigénico YAP y TAZ (vía tratada en Yu et al., 2015; Holden and Cunningham, 2018).

En consecuencia, una hiperactivación de YAP y/o TAZ (y la subsecuente hiperactividad del complejo transcripcional YAP/TAZ-TEAD) se observa comúnmente en varios cánceres humanos. Esto se evidencia por que los niveles y la localización nuclear de YAP/TAZ están elevados en muchos tumores, incluidos los de mama, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas; NSCLC), ovario, colorrectal, páncreas, próstata, gástrico, esófago, hígado y hueso (sarcoma) (Steinhardt et al., 2008; Harvey et al., 2013; Moroishi et al., 2015; tema extensamente tratado en Zanconato et al., 2016 y las referencias allí citadas).

Si bien hasta ahora se han detectado alteraciones genéticas de los componentes centrales de la vía Hippo con una frecuencia limitada en muestras primarias, el cáncer maligno más prominente asociado con mutaciones inactivadoras en NF2 o LATS1/2 y la hiperactividad asociada de YAP/TEAD es el mesotelioma pleural maligno (MPM) (tema tratado en Sekido, 2018). De manera similar, varios tumores humanos se caracterizan por la amplificación de YAP en el locus 11q22,1 (por ejemplo, carcinomas hepatocelulares, meduloblastomas, carcinomas de células escamosas de esófago), TAZ (WWTR1) en el locus 3q25,1 (por ejemplo, rabdomiosarcomas, cáncer de mama triple negativo) o fusiones de genes que involucran YAP o TAZ (hemangioendoteliomas

epitelioides, tumores ependimarios) (tema tratado en Yu et al., 2015 y las referencias allí citadas). Como es el caso de MPM, también se prevé que tales tumores dependan de su elevada actividad YAP/TAZ-TEAD.

Se considera que la interrupción de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD (PPI) como el nodo efector más distal de la vía Hippo suprimirá el potencial oncogénico de este complejo. Los compuestos de la presente invención están diseñados y optimizados para unirse a TEADs y alterar selectivamente su interacción con YAP y TAZ, lo que se cree que da como resultado fármacos útiles en el tratamiento de los cánceres mencionados anteriormente. En particular, tales cánceres pueden caracterizarse por (pero no restringirse a) algunas de las aberraciones descritas.

Es de destacarse que las células tumorales con YAP/TAZ-TEAD activada muestran resistencia a los fármacos quimioterapéuticos, posiblemente debido a que YAP/TAZ confieren características similares a las de las células madre cancerosas. Además, la activación de YAP/TAZ-TEAD también confiere resistencia a las terapias dirigidas molecularmente, como los inhibidores de BRAF, MEK o EGFR, según se informa a partir de los resultados de varias pruebas genéticas y farmacológicas (Kapoor et al., 2014; Shao et al., 2014; Lin et al., 2015). Esto a su vez sugiere que la inhibición de la actividad de YAP/TAZ-TEAD, ya sea en paralelo o secuencialmente con otros tratamientos contra el cáncer, puede proporcionar un impacto terapéutico beneficioso al reducir el crecimiento de tumores resistentes a otros tratamientos.

La inhibición de la actividad de YAP/TAZ-TEAD tras la interrupción de interacción proteína-proteína con los compuestos de bajo peso molecular mencionados anteriormente también puede reducir el escape del tumor de la vigilancia inmunitaria. Esto se evidencia, por ejemplo, en los datos informados sobre YAP que promueven la expresión de la quimiocina CXCL5, lo que da como resultado el reclutamiento de células mieloides que suprimen las células T (Wang et al., 2016). También se ha demostrado que YAP en la Tregs (células T reguladoras) respalda la expresión de FOXP3 a través de la señalización de activina y la función Tr por ejemplo, Por consiguiente, la deficiencia de YAP da como resultado Tregs disfuncionales que ya no pueden suprimir la inmunidad antitumoral. Por lo tanto, la inhibición selectiva de la actividad YAP/TEAD puede contribuir a reforzar la inmunidad antitumoral al prevenir la función de Treg (Ni et al., 2018).

La literatura reciente también sugiere que YAP regula al alza la expresión de PD-L1 y, mediante este mecanismo, media directamente la evasión de las respuestas inmunitarias de las células T citotóxicas, por ejemplo, en células de melanoma resistentes al inhibidor de BRAF (Kim et al., 2018).

Véase por ejemplo:

Yu, F-X., Zhao, B. and Guan, K.-L. (2015). Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. Cell, *163*, 811-828.

Holden, J.K. and Cunningham, C.N. (2018). Targeting the Hippo pathway and cancer through the TEAD family of transcription factors. Cancers (Basel), *10*, E81.

Steinhardt, A.A., Gayyed, M.F., Klein, A.P., Dong, J., Maitra, A., Pan, D., Montgomery, E.A., Anders, R.A. (2008). Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. Hum. Pathol., *39*, 1582-1589.

Harvey, K.F., Zhang, X., and Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer. Nat. Rev. Cancer, *13*, 246-257.

Moroishi, T., Hansen, C.G., and Guan, K.-L. (2015). Nat. Rev. Cancer, *15*, 73-79.

Zanconato, F., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ at the roots of cancer. Cancer Cell, 29, 783-803.

Sekido, Y. (2018). Cancers (Basel), *10*, E90.

Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B. et al. (2014). Yap1 activation enables bypass of oncogenic Kras addiction in pancreatic cancer. Cell, *158*, 185-197.

Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F., Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., et al. (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. Cell, *158*, 171-184.

Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X. et al. (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. Nat. Genet., *47*, 250-256.

Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., Fang, Z., Zhao, K., Konaprathi, R., Hua, S., et al. (2016). Cancer Discov., *6*, 80-95.

Ni, X., Tao, J., Barbi, J., Chen, Q., Park B.V., Li, Z., Zhang, N., Lebid, A., Ramaswamy, A., Wei, P., et al. (2018). YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity. Cancer Discov., *8*, 1026-1043.

Kim, M.H., Kim, C.G., Kim, S.K., Shin, S.J., Choe, E.A., Park, S.H., Shin, E.C., and Kim, J. (2018). Cancer Immunol Res., 6, 255-266.

Sumario de la invención

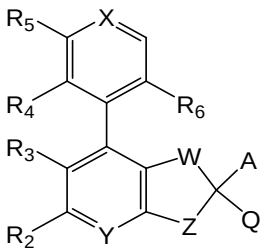
Existe una necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores de la interacción proteína-proteína (PPI) YAP/TAZ-TEAD que sean buenos candidatos para fármacos. Dichos candidatos encontrarían aplicaciones, entre otras, en el tratamiento del cáncer, particularmente en el tratamiento del mesotelioma (incluido el mesotelioma pleural maligno), cáncer de páncreas, sarcoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (por ejemplo, NSCLC mutante de NF2).

La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, compuestos que son inhibidores de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD. La invención proporciona además métodos para tratar, prevenir o mejorar cánceres que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un inhibidor de la PPI de YAP/TAZ-TEAD. Con fines de tratamiento, los compuestos de PPI de YAP/TAZ-TEAD de la invención pueden usarse

en combinación con fármacos de inmunoterapia contra el cáncer, tales como inhibidores de puntos de control inmunitarios (por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1).

A continuación se describen varias formas de realización de la invención.

Dentro de ciertos aspectos, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde A, Q, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son tal cual se definen en la presente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), según lo definido en la presente, del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) del mismo y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de interacción proteína-proteína de YAP-/TAZ-TEAD en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) según lo definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra forma de realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que lo necesita, en donde el trastorno o enfermedad es un cáncer o tumor que se selecciona entre mesotelioma (incluyendo mesotelioma pleural, mesotelioma pleural maligno, mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericárdico y mesotelioma de la túnica vaginal), carcinoma (incluyendo carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago, carcinoma urotelial de vejiga y carcinoma de células escamosas de la piel), poroma (poroma benigno), porocarcinoma (incluido el porocarcinoma maligno), ependimoma supratentorial (incluido ependimoma supratentorial infantil), hemangioendotelioma epitelioide

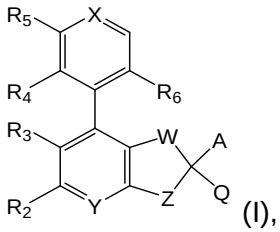
(EHE), tumor ependimario, un tumor sólido, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal (incluido el carcinoma colorrectal), melanoma, cáncer de páncreas (incluyendo adenocarcinoma de páncreas), cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado (incluyendo carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hepatoblastoma), neuroblastoma, Schwannoma, cáncer de riñón, sarcoma (incluido rabdomiosarcoma, rabdomiosarcoma embrionario (ERMS), osteosarcoma, sarcomas pleomórficos indiferenciados (UPS), sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos y sarcoma de tejidos blandos raros), cáncer de hueso, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioma, meningioma y cáncer de cabeza y cuello (incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), (con mayor particularidad cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, mesotelioma pleural maligno, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado y cáncer de hueso), y en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) según lo definido en la presente o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere a un método de inhibición de la formación de un complejo YAP/TAZ-TEAD en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) según lo definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere a un método de inhibición de la formación de un complejo YAP/TAZ-TEAD en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto un compuesto de la fórmula (I) o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) según lo definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.,



(I),

en donde

W se selecciona entre O; y CH-R_w;

X se selecciona entre CH; y N;

Y se selecciona entre CH; y N;

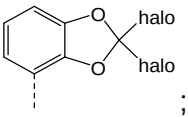
Z se selecciona entre CH_2; O; y NH;

en donde cuando Y es N, W es CH-R_w, y Z es O;

A se selecciona entre

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;

(ii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente entre N y S, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_3; u oxo; y

(iii) un resto de halobenzodiol de la fórmula: 

;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) hidroxi; (iii) alcoxi C_1-C_3; (iv) hidroxialquilo C_1-C_3; (v) alquilo C_1-C_3; y (vi) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre

(i) $–C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1;

(ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y

(iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(=O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_1 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_6 (en donde el alquilo está en una forma de realización opcionalmente deuterado, por ejemplo perdeuterado); y (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} se selecciona entre

(i) hidroxialquilo C_1-C_4;

(ii) alcoxi C_1-C_3;

(iii) un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo heterocíclico saturado es opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_1-C_3; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(alquilo C_1-C_3)amino; SO_2 alquilo C_1-C_3; C(O) alquilo C_1-C_3; u oxo;

(iv) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6 (preferentemente alcoxi C_1-C_4); C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ (preferentemente $C(O)NR^{1c}R^{1d}$); alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o con dos grupos $R1^e$,

en donde los dos R^{1e} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N (preferido) y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4, preferentemente entre (i) hidrógeno y (ii) alquilo C_1-C_3;

R_2 se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) halo;

R_3 se selecciona entre (i) halo; (ii) haloalquilo C_1-C_3, en especial entre halo y mono-, di- o preferentemente tri-halometil; y (iii) ciano;

R_4 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) halo; y (iii) alquilo C_1-C_3, en especial entre hidrógeno, halo y metilo;

R_5 se selecciona entre

(i) hidrógeno;

(ii) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3;

(iii) halo;

(iv) hidroxialcoxi C_1-C_6 (en donde la parte alcoxi es en una forma de realización opcionalmente deuterada, por ejemplo perdeuterada);

(v) haloalcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

(vi) S-haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con hidroxi;

(vii) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3;

(viii) $NR^{5a}R^{5b}$;

(ix) alquilo C_1-C_3;

(x) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; y

(xi) hidroxi

R^{5a} y R^{5b} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

o

R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, el anillo heterocíclico saturado opcionalmente además porta un grupo hidroxi;

R_6 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) ciano; (iii) $C(O)NHR^{6a}$; (iv) NHR^{6b}; y (v) alcoxi C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; (iii) cicloalquilo C_3-C_6; (iv) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3;

R^{6b} es alquilo C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, en especial hidrógeno o metilo.

Cuando R_2 es halo, R_2 es preferentemente fluoro. Cuando R_3 es halo, R_3 es preferentemente cloro. Cuando R_4 es halo, R_4 es preferentemente fluoro. En una forma de realización preferida, R_3 es cloro y R_4 es fluoro. En una forma de realización de mayor preferencia, R_2 es hidrógeno o fluoro, R_3 es cloro y R_4 es fluoro.

En una forma de realización del primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH.

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH y W es CH-R_W.

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH, W es CH-R_W y Z es O.

La invención proporciona, en un segundo aspecto, un compuesto de la fórmula (I) según lo ilustrado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es CH-R_w;

X se selecciona entre CH y N;

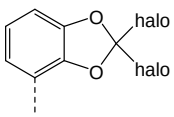
Y es CH;

Z se selecciona entre O y NH;

A se selecciona entre (i) fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;

(ii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente entre N y S, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_3; u oxo; y

(iii) un resto de halobenzodiol de la fórmula



;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) hidroxi; (iii) alcoxi C_1-C_3; (iv) hidroxi-alquilo C_1-C_3; (v) alquilo C_1-C_3; y (vi) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2-N(R^8)-R^1$; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, y en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y metileno (-CH_2-) que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_1 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6; y $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$ en donde

R_{1a} se selecciona entre (i) alcoxi C_1-C_3; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$;alquilo C_1-C_6; halo; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o con dos grupos $R1^e$; en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N (preferido) y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo; y (iii) un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo heterocíclico saturado es opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_1-C_3; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(alquilo C_1-C_3)amino; SO_2 alquilo C_1-C_3; C(O) alquilo C_1-C_3; u oxo;

R^{1b} se selecciona entre C(O) alquilo C_1-C_3; y SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4,

R_2 es hidrógeno o preferentemente halo,

R_3 es halo; haloalquilo C_1-C_3, en especial mono-, di- o en especial tri-halometil; o ciano,

R_4 se selecciona entre hidrógeno; halo; y alquilo C_1-C_3 (este último es en especial metilo),

R_5 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) halo-alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iii) S-haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iv) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; (v) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con SO_2 alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, CO_2H o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3; (vi) alquilo C_1-C_3; (vii) hidroxialcoxi C_1-C_6; (viii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; y (ix) hidroxi,

R_6 es ciano; $C(O)NHR^{6a}$; NHR^{6b}; o alcoxi C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi,

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; (iii) cicloalquilo C_3-C_6; y (iv) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3;

R^{6b} es alquilo C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, en especial hidrógeno o metilo.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

W es CH-R_w;

X se selecciona entre CH; y N;

Y es CH;

Z se selecciona entre O y NH;

A es fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alcoxi C_1-C_3; (iii) hidroxi-alquilo C_1-C_3; (iv) alquilo C_1-C_3; y (v) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$-NH-R_1; y (ii) un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, y en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3 y halo;

R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; y (ii) $R_{1a;}$ en donde

R_{1a} se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; alquilo C_1-C_6; o halo;

R_2 es hidrógeno o preferentemente halo;

R_3 es halo;

R_4 se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) halo;

R_5 se selecciona entre halo-alcoxi C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6; e hidroxialcoxi C_1-C_6;

R_6 es $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

y

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

Para el segundo y tercer aspecto de la invención, en especial se prefieren las siguientes formas de realización:

Cuando R_2 es halo, R_2 es preferentemente fluoro. Cuando R_3 es halo, R_3 es preferentemente cloro. Cuando R_4 es halo, R_4 es preferentemente fluoro. En una forma de realización preferida, R_3 es cloro y R_4 es fluoro. En una forma de realización de mayor preferencia, R_2 es hidrógeno o fluoro, R_3 es cloro y R_4 es fluoro.

En una forma de realización del segundo y tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH.
En una forma de realización adicional del segundo y tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH y W es CH-R_W.
En una forma de realización adicional del segundo y tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es CH, W es CH-R_W y Z es O.

La invención proporciona, en un cuarto aspecto, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
W es CH-R_w;
X se selecciona entre CH; y N;
Y es CH;
Z se selecciona entre O; y NH;
A es fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o (ii) haloalcoxi C_1-C_3, en especial fenilo insustituido;
R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxi-alquilo C_1-C_3;
Q se selecciona entre (i) –C(R^7)$_2$-NH-R_1; y (ii) un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente y esté presente en la posición α respecto del átomo de carbono que une Q al resto de la molécula, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3 y halo;
R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; y (ii) $R_{1a;}$ en donde
R_{1a} es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; alquilo C_1-C_6; o halo;
R_2 es halo, en especial fluoro;
R_3 es halo, en especial cloro;
R_4 es halo, en especial fluoro;
R_5 se selecciona entre alcoxi C_1-C_6; e hidroxialcoxi C_1-C_6;
R_6 es C(O)NHR^{6a};

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

y

cada R^7 es hidrógeno.

Salvo indicación en contrario, la expresiones “compuestos de la presente invención” o “compuestos de la invención” o “compuestos de la fórmula (I)” hacen referencia a compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) y sales de los mismos (ambos preferentemente farmacéuticamente aceptables), así como a todos los estereoisómeros (incluidos diaestereoisómeros y enantiómeros), atropisómeros, rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio), así como restos inherentemente formados.

En particular, los compuestos de la fórmula (Ic) y (Id) son atropisómeros estereoespecíficos. Los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib) incluyen todos los estereoisómeros, incluidos los diaestereoisómeros, atropisómeros, enantiómeros, mezclas de los mismos y mezclas racémicas. La presencia de diaestereoisómeros puede ser identificada por el experto en la técnica con herramientas como la RMN. La separación de diaestereoisómeros puede ser efectuada por el experto en la técnica utilizando métodos cromatográficos, con herramientas como HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), Cromatografía de capa fina, SFC (cromatografía de fluidos supercríticos), GC (cromatografía de gases) o técnicas de recristalización. La separación de enantiómeros puede realizarla el experto en la técnica con herramientas como HPLC quiral, SFC quiral, GC quiral.

Los compuestos de la presente invención, en particular, los compuestos de biarilo orto-sustituidos pueden exhibir isomería rotacional conformacional, denominada en la presente atropisomería (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1142-55). En algunos casos, dependiendo de los sustituyentes R_4 y R_6, tales compuestos de biarilo de la presente invención exhiben atropisomerismo.

Así, los compuestos de la fórmula (I), y subfórmulas (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) y sus mezclas isoméricas (incluyendo mezclas diaestereoméricas, mezclas enantioméricas y mezclas racémicas), también forman parte de la invención.

<u>Definiciones</u>

De acuerdo con la presente, el término “alquilo C_1-C_6” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los términos “alquilo C_1-C_3” y “alquilo C_1-C_4” deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alquilo C_1-C_6 incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y hexilo.

En general, salvo indicación en contrario o que surja claramente del contexto, para los sustituyentes que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de

unión del radical, por ejemplo, "alquilarilo" significa un radical monovalente de la fórmula alquil-arilo-, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula aril-alquilo -.

De acuerdo con la presente, el término “hidroxialquilo C_1-C_4” se refiere a un radical de la fórmula –R_a-OH, en donde R_a es alquilo C_1-C_4 según lo definido precedentemente. Los ejemplos de hidroxialquilo C_1-C_4 incluyen, entre otros, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo e 3-hidroxi-propilo.

De acuerdo con la presente, el término “hidroxialquilo C_1-C_3” se refiere a un radical de la fórmula –R_a-OH, en donde R_a es alquilo C_1-C_3 según lo definido precedentemente. Los ejemplos de hidroxialquilo C_1-C_3 incluyen, entre otros, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo y 3-hidroxi-propilo.

De acuerdo con la presente, el término "cicloalquilo C_3-C_6" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De acuerdo con la presente, el término "alcoxi C_1-C_6" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a en donde R_a es un radical alquilo C_1-C_6 según se ha definido en general precedentemente. Los términos “alcoxi C_1-C_3” y “alcoxi C_1-C_4” deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alcoxi C_1-C_6 incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, y hexoxi.

De acuerdo con la presente, el término “alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3” se refiere a un radical alquilo C_1-C_3 según lo definido precedentemente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C_1-C_3 es reemplazado por alcoxi C_1-C_3.

"Halógeno" o “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. Preferentemente, halo es fluoro, cloro o bromo. Con mayor preferencia, halo es fluoro o cloro.

El término “oxo” se refiere al radical = O.

El término “sulfonilo” se refiere al radical —$S(=O)_2$—.

El término “amino” se refiere al radical —NH_2.

El término “NHR^{1b}” se refiere al radical —$N(H)R^{1b}$. De forma similar, un término como “$NR^{5a}R^{5b}$” se refiere al radical — $N(R^{5a})R^{5b}$.

De acuerdo con la presente, el término "halógeno alquilo C_1-C_3" o “haloalquilo C_1-C_3” se refiere a un radical alquilo C_1-C_3, según lo definido precedentemente, sustituido con uno o más radicales halo, según lo definido precedentemente. Los ejemplos de halógeno alquilo C_1-C_3 incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo y 1-fluorometil-2-fluoroetilo.

De acuerdo con la presente, el término “haloalcoxi C_1-C_6” se refiere a alcoxi C_1-C_6 según lo definido precedentemente, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxi C_1-C_6 está sustituido con un radical halo, según lo definido precedentemente. El término “haloalcoxi C_1-C_3” debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de haloalcoxi C_1-C_6

incluyen, entre otros, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi.

De acuerdo con la presente, el término “hidroxialcoxi C_1-C_6” se refiere a un radical alcoxi C_1-C_6 según lo definido precedentemente, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxi C_1-C_6 es reemplazado por OH. El término “hidroxialcoxi C_1-C_3 debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de hidroxialcoxi C_1-C_6 incluyen, entre otros, hidroximetoxi, hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi.

De acuerdo con la presente, el término “alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3” se refiere a un radical alcoxi C_1-C_3 según lo definido precedentemente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxi C_1-C_3 es reemplazado por -O-alquilo C_1-C_3. Un ejemplo de alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3 incluye, entre otros, 2-metoxietoxi.

De acuerdo con la presente, el término “haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3” se refiere a un radical alquilo C_1-C_3 según lo definido precedentemente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C_1-C_3 es reemplazado po haloalcoxi C_1-C_3 según lo definido precedentemente. Los ejemplos de haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3 incluyen, entre otros (difluorometoxi)metilo (es decir CHF_2-O-CH_2-).

De acuerdo con la presente, el término "C(O)$NR^{1c}R^{1d}$" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-$N(R_{a2})_2$ en donde R_{a1} es un radical carbonilo y cada R_{a2} es un radical R^{1c} o R^{1d}, los cuales pueden ser iguales o diferentes, según lo definido en la presente.

De acuerdo con la presente, el término "C(O)di(alquilo C_1-C_3)amino" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-$N(R_{a2})_2$ en donde R_{a1} es un radical carbonilo y cada R_{a2} es un alquilo C_1-C_3 según lo definido en la presente, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

De acuerdo con la presente, el término "C(O) alquilo C_1-C_3" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-alquilo C_1-C_3 en donde R_{a1} es un radical carbonilo y alquilo C_1-C_3 ha sido definido precedentemente.

De acuerdo con la presente, el término "C(O)NHR^{6a}" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-N(H)-R^{6a} en donde R_{a1} es un radical carbonilo y R^{6a} ha sido definido en la presente.

De acuerdo con la presente, el término "S-haloalquilo C_1-C_3" se refiere a un radical de la fórmula -S-haloalquilo C_1-C_3 en donde haloalquilo C_1-C_3 ha sido definido precedentemente.

De acuerdo con la presente, el término "C(O)O alquilo C_1-C_3" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-O-alquilo C_1-C_3 en donde R_{a1} es un radical carbonilo y alquilo C_1-C_3 ha sido definido precedentemente.

De acuerdo con la presente, el término “SO_2 alquilo C_1-C_3” se refiere a un radical de la fórmula –$S(=O)_2$–R_{a2} en donde R_{a2} es un alquilo C_1-C_3 según lo definido precedentemente.

El término “alquileno C_1-C_3” de acuerdo con la presente se refiere a un radical bivalente de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a tres átomos de carbono. En formas de realización en las cuales el anillo heterocíclico saturado de 4, 5, o 6 miembros de Q (o Q_1) es

sustituido con un alquileno C_1-C_3 que forma un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada, el alquileno C_1-C_3 es preferentemente propileno (–CH_2-CH_2-CH_2–), etileno (–CH_2-CH_2–) o metileno (–CH_2–).

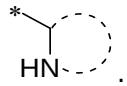
El término "$(CH_2)_{0-2}R_{1a}$" se refiere a un radical de la fórmula –$(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, es decir, el radical R_{1a} se une al resto de la molécula a través de un enlace, un enlazador de metileno o un enlazador de etileno.

El término "$(CH_2)_{0-1}$C(O)di(alquilo C_1-C_3)amino" se refiere a un radical de la fórmula –$(CH_2)_{0-1}$–R_{a3} y R_{a3} es un radical C(O)di(alquilo C_1-C_3)amino según lo definido precedentemente.

El término $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ se refiere a un radical de la fórmula –$(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$.

De acuerdo con la presente, el término "anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O" se refiere a un anillo monocíclico e incluye, entre otros, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo y morfolinilo. Preferentemente este término incluye piperidilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo. Los términos "anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O" y "anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O" deben interpretarse en consecuencia.

De acuerdo con la presente, el término "anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y –$S(= O)_2$" se refiere a un anillo monocíclico e incluye, entre otros, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxotiomorfolinilo. Para evitar dudas, en determinadas formas de realización donde N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, ello se puede representar mediante la siguiente fórmula



.

De acuerdo con la presente, el término "anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, o S, preferentemente entre N o S" se refiere a un anillo aromático monocíclico. Los ejemplos de este término incluyen entre otros oxazolilo, isozaolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo y tiazolilo.

De acuerdo con la presente, el término "anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S" se refiere a un anillo monocíclico aromático e incluye, entre otros, pirimidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo. El punto de unión al anillo de imidazolilo es preferentemente al átomo de nitrógeno del anillo de imidazolilo.

De acuerdo con la presente, el término "anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y S" se refiere a un anillo

aromático monocíclico e incluye, entre otros, pirimidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo y tiazolilo.

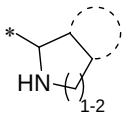
De acuerdo con la presente, el término “anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N” se refiere a un anillo aromático monocíclico e incluye, entre otros, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y piridinilo.

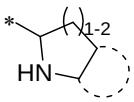
De acuerdo con la presente, el término “anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N” (en donde N también puede ser NH) se refiere a un anillo aromático monocíclico e incluye, entre otros, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo.

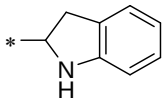
De acuerdo con la presente, el término “anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N” se refiere a un anillo aromático monocíclico e incluye, entre otros, pirimidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo y piridinilo.

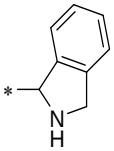
De acuerdo con la presente, el anillo heterocíclico aromático en el sustituyente definido como “anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, o S, preferentemente entre N o S” puede ser opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_3; u oxo. Se entenderá que la sustitución de dicho heterociclo aromático con oxo incluye anillos de 5 o 6 miembros en los que existe un tautómero aromático, como por ejemplo en el sistema 1H-piridin-2-ona (véase por ejemplo el Ejemplo 92).

De acuerdo con la presente, el término “anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros” en relación con las formas de realización en donde R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo N (en donde N también puede ser NH) al cual se unen forman dicho anillo, incluye como ejemplos, entre otros, un anillo de azetidinilo, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina.

De acuerdo con la presente, el término “heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N” se refiere a un sistema de anillo heterocíclico bicíclico aromático parcialmente saturado en el que un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo N se fusiona con un anillo benceno o un anillo heteroaromático. En ciertas formas de realización en donde N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, ello se puede representar mediante la siguiente fórmula 

o 

, en donde el anillo punteado representa el anillo benzo o heteroarilo. Los ejemplos representativos son indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. Preferentemente, es 

o 

.

De acuerdo con la presente, el término “opcionalmente sustituido” incluye insustituido o sustituido.
De acuerdo con la presente, el término “más de una vez” incluye 2, 3, 4, 5, o 6 veces. Preferentemente, incluye 2 o 3 veces.
De acuerdo con la presente, el término “más de uno” incluye 2, 3, 4, 5, o 6. Preferentemente, incluye 2 o 3.
De acuerdo con la presente, el término “por lo menos un heteroátomo” incluye 1, 2, 3, 4 o 5, preferentemente 1, 2, 3 o 4, más aún 1 o 2 heteroátomos.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplificativo (por ejemplo, "tal como" o "preferentemente") en la presente está destinado simplemente a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación al alcance de lo reivindicado.

De acuerdo con la presente, el término grupo protector de nitrógeno (PG) en un compuesto de la fórmula (IV) y sus subfórmulas se refiere a un grupo que debe proteger a los grupos funcionales involucrados contra reacciones secundarias no deseadas, como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Puede eliminarse en condiciones de desprotección. Dependiendo del grupo protector empleado, el experto en la técnica sabrá cómo eliminar el grupo protector para obtener el grupo amina NH2 libre por referencia a procedimientos conocidos. Al respecto, refiérase a libros de texto de química orgánica y procedimientos de la literatura tales como como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, y en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 y ediciones posteriores del mismo.

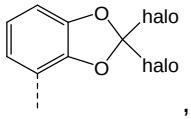
Los grupos protectores de nitrógeno preferidos generalmente comprenden: alquilo C_1-C_6 (*por ejemplo terc*-butilo), preferentemente alquilo C_1-C_4, con mayor preferencia alquilo C_1-C_2, más aún alquilo C_1 que es mono-, di- o tri-sustituido con trialquilsililo -alcoxi C_1-C_7 (por ejemplo, trimetilsililetoxi), arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico (*por ejemplo*, bencilo, cumilo, benzhidrilo, pirrolidinilo, tritilo, pirrolidinilmetilo, 1-metil-1,1-dimetilbencilo, (fenil)metilbenceno) en donde el anillo de arilo o el grupo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo dos o tres, residuos, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_7, hidroxi, alcoxi C_1-C_7 (*por ejemplo* para-metoxi bencilo (PMB)), alcanoiloxi C_2-C_8, halógeno, nitro, ciano, y CF_3,

aril-alcoxicarbonil-C_1-C_2 (preferentemente fenil-alcoxicarbonilo-C_1-C_2 (*por ejemplo,* benciloxicarbonilo (Cbz), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM)), alqueniloxicarbonilo C_1-C_{10}, alquil carbonilo C_1-C_6 (*por ejemplo,* acetilo o pivaloilo), arilcarbonilo C_6-C_{10}; alcoxi carbonilo C_1-C_6 (*por ejemplo, terc-b*utoxicarbonilo (Boc), metilcarbonilo, tricloroetoxicarbonilo (Troc), pivaloilo (Piv), aliloxicarbonilo), arilo C_6-C_{10}-alcoxi carbonilo C_1-C_6 (*por ejemplo* 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc)), alilo o cinamilo, sulfonilo o sulfenilo, succinimidilo, sililo (*por ejemplo* triarilsililo, trialquilsililo, trietilsililo (TES), trimetilsililetoximetilo (SEM), trimetilsililo (TMS), tri*isopropil*sililo o *terc-b*utildimetilsililo).

De acuerdo con la invención, el grupo protector preferido (PG) se puede seleccionar del grupo que comprende *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), para-metoxi bencilo (PMB), metiloxicarbonilo y bencilo. El grupo protector (PG) es preferentemente *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).

El término “fenilo” se refiere a un radical de la fórmula -C_6H_5.

El término “halobenzodioxol” se refiere a un radical 1,3-benzodioxol de la fórmula



,

en donde halo ha sido definido precedentemente. Preferentemente, ambos grupos halo son fluoro.

El término “estereoisómero” o “estereoisómeros” se refieren a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero que difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "diastereoisómero" o "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares. Los diastereoisómeros se caracterizan por diferencias en las propiedades físicas y por algunas diferencias en el comportamiento químico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos como la cromatografía o la cristalización.

El término "enantiómero" se refiere a una de un par de entidades moleculares que son imágenes especulares entre sí y no superponibles.

El término “mezcla enantiomérica” se refiere a una mezcla enriquecida enantioméricamente, una composición que comprende una mayor proporción o porcentaje de uno de los enantiómeros de los compuestos de la invención, en relación con el otro enantiómero, o un racemato.

El término “mezcla diastereoisomérica” se refiere a una mezcla enriquecida diaestereoméricamente o una mezcla de diaestereoisómeros de igual proporción.

El término “diaestereoméricamente enriquecido” se refiere a una composición que comprende una mayor proporción o porcentaje de uno de los diastereómeros de los compuestos de la invención, en relación con el otro u otros diaestereoisómeros.

El término "atropisómero" se refiere a un estereoisómero que resulta de la rotación restringida sobre los enlaces simples en donde la barrera de rotación es suficientemente alta para permitir el aislamiento de la especie isomérica. Por lo general, la rotación alrededor del enlace simple en la molécula se evita, o se ralentiza mucho, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos, lo que da como resultado una unidad estereogénica denominada "eje quiral ".

De acuerdo con la presente, el término “YAP” se refiere a proteína asociada a Yes, también conocida como YAP1 o YAP65.

Siempre que se mencione YAP en la presente, también puede hacer referencia al complejo YAP/TAZ.

De acuerdo con la presente, el término “YAP/TAZ-TEAD” se refiere al complejo de YAP/TAZ con factor de transcripción TEAD.

De acuerdo con la presente, el término “NF2/LATS1/LATS2” se refiere a “NF2”, “LATS1” o “LATS2” o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y combinaciones de los mismos, conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) por lo menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD (PPI), o (ii) la actividad asociada con la PPI de YAP/TAZ-TEAD, o (iii) caracterizada por la actividad de PPI de YAP/TAZ-TEAD, o (2) reducir o inhibir la actividad de PPI de YAP/TAZ-TEAD; o (3) reducir o inhibir la expresión de YAP/TAZ-TEAD. En otra forma de realización no limitativa, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular,

o un medio, es eficaz para por lo menos reducir parcialmente o inhibir la actividad de PPI de YAP/TAZ-TEAD.

De acuerdo con la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

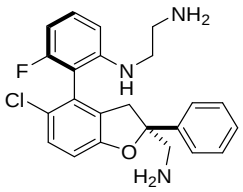
De acuerdo con la presente, el término “tratar”, “tratando”. o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

De acuerdo con la presente, un sujeto tiene " necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se puede beneficiar biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

De acuerdo con la presente, los artículos “uno”, “el” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse en el sentido de cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente.

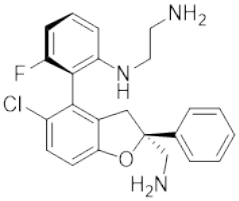
Cuando los nombres de compuestos tienen una * al lado de la configuración estereoquímica, por ejemplo en; N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (ejemplo 2a), ello hace referencia a una mezcla racémica de ambos enantiómeros, es decir N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina y N1-(2-((2R,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina, respectivamente. El nombre; N1-(2-((2S*,4R*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (ejemplo 2b) debe interpretarse en consecuencia.

Cuando las estructuras de los compuestos se representan con estereoquímica absoluta indefinida, por ejemplo, como en el ejemplo 2a



(sin enlaces en cuña) esto significa una mezcla racémica de un solo diaestereoisómero con la estereoquímica relativa indicada.

Para evitar dudas, cuando los compuestos son representados con un enlace en cuña, por ejemplo, el Ejemplo 2a-1, esto hace referencia a un solo diastereoisómero con la estereoquímica absoluta según se indica en la estructura química. Así, el compuesto del Ejemplo 2a-1 con la estructura que se ilustra a continuación,



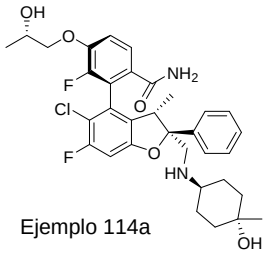
Ejemplo 2a-1

es el compuesto N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina.

Los compuestos de la invención también pueden ser denominados usando la regla de helicidad de Cahn-Ingold-Prelog (CIP), con estereodescriptores (*P*) o (*M*) *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013* (el “Libro Azul” de IUPAC), Cambridge, UK: Royal Soc. of Chem., 2014, https://doi.org/10,1039/9781849733069, Chapter P-9, “Specification of Configuration and Conformation”, https://doi.org/10,1039/9781849733069-01156).

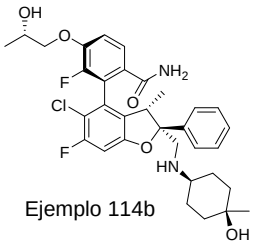
Los estereodescriptores "cis" y "trans" pueden usarse para describir la configuración relativa de los sustituyentes en el anillo cicloalquilo de los compuestos ejemplificados en la presente que llevan un resto 1,4-ciclohexilo o 1,3-ciclobutilo disustituido. Los estereodescriptores "cis" o "trans" describen la disposición relativa de los sustituyentes de la mayor prioridad CIP en cada una de las dos posiciones sustituidas del anillo cicloalquilo. Por ejemplo, en el caso del Ejemplo 114a, el estereodescriptor "trans" significa que el hidroxilo y el grupo amina en el anillo ciclohexilo están ubicados en lados opuestos del plano del anillo ciclohexilo; mientras que en el caso del Ejemplo 114b el estereodescriptor “cis” significa que el hidroxilo y el grupo amina están ubicados en el mismo lado del plano del anillo ciclohexilo.

Ejemplo 114a: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida.



Ejemplo 114a

Ejemplo 114b: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida



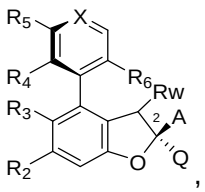
Ejemplo 114b

Alternativamente, se pueden utilizar los siguientes nombres de los compuestos del Ejemplo 114a y el Ejemplo 114b:

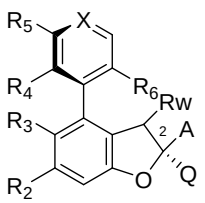
Ejemplo 114a: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida

Ejemplo 114b: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida

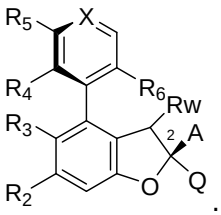
Cuando el estereocentro en la posición 2 del anillo de dihidrobenzofurano de los compuestos de la presente invención se represente como se indica a continuación (es decir, con enlaces en cuña)



también puede representarse como

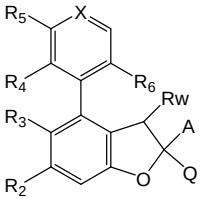


o como



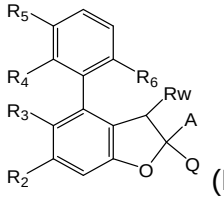
Por lo tanto, se entenderá que, cuando corresponda, la estereoquímica en esa posición de los compuestos de la presente invención puede representarse con un enlace simple al sustituyente "A" o "Q" o con un enlace en cuña al sustituyente "A" o al sustituyente “Q”.

En una forma de realización del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

 (Ia),

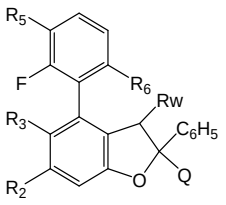
en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención.
En una forma de realización preferida, A es un anillo fenilo.

En una forma de realización adicional del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

 (Ia*),

en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención.

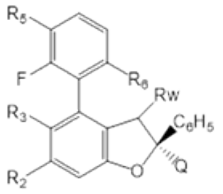
Cuando R_2 es halo, R_2 es preferentemente fluoro. Cuando R_3 es halo, R_3 es preferentemente cloro. Cuando R_4 es halo, R_4 es preferentemente fluoro. En una forma de realización preferida, R_3 es cloro y R_4 es fluoro. En una forma de realización de mayor preferencia, R_2 es fluoro, R_3 es cloro y R_4 es fluoro.
En una forma de realización preferida, A es un anillo fenilo.
En otra forma de realización del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia-1),

en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención.

En otra forma de realización del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

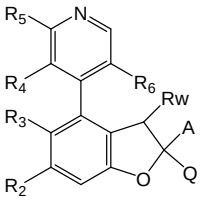


(Ia-1),

en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención.

Cuando R_2 es halo, R_2 es preferentemente fluoro. Cuando R_3 es halo, R_3 es preferentemente cloro. En una forma de realización preferida, R_3 es cloro. En una forma de realización de mayor preferencia, R_2 es fluoro y R_3 es cloro.

En otra forma de realización del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

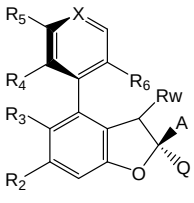


(Ib),

en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención.

En una forma de realización preferida, A es un anillo fenilo.

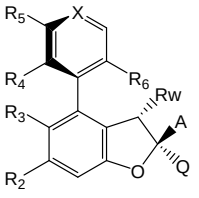
En una forma de realización adicional del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ic),

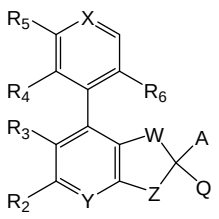
en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención y preferentemente R_3 y R_4 no son hidrógeno, de acuerdo con el respectivo aspecto de la invención.
En una forma de realización preferida, A es un anillo fenilo.
En otra forma de realización, A es un anillo de fenilo y X es CH.
En otra forma de realización, A es un anillo de fenilo y X es N.

En una forma de realización adicional del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo


(Id),

en donde los sustituyentes son tal cual han sido definidos en la primera, segunda, tercera o cuarta forma de realización de la invención y preferentemente R_3 y R_4 no son hidrógeno, de acuerdo con el respectivo aspecto de la invención.
En una forma de realización preferida, A es un anillo fenilo.
En otra forma de realización, A es un anillo de fenilo y X es CH.
En otra forma de realización, A es un anillo de fenilo y X es N.

A continuación se describen varias formas de realización enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con una, más de una o todas las demás características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.
Forma de realización 1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,


(I)

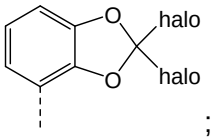
en donde
W se selecciona entre O; y CH-R_w;
X se selecciona entre CH; y N;
Y se selecciona entre CH; y N;
Z se selecciona entre CH_2; O; y NH;
en donde cuando Y es N, W es CH-R_w, y Z es O;

A se selecciona entre

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;

(ii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente entre N y S, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_3; u oxo; y

(iii) un resto de halobenzodiol de la fórmula



;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) hidroxi; (iii) alcoxi C_1-C_3; (iv) hidroxi-alquilo C_1-C_3; (v) alquilo C_1-C_3; y (vi) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(= O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_1 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_6 (en donde el alquilo está en una forma de realización opcionalmente deuterado, por ejemplo perdeuterado); y (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} se selecciona entre (i) hidroxialquilo C_1-C_4; (ii) alcoxi C_1-C_3; (iii) un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo heterocíclico saturado es opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_1-C_3; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(alquilo C_1-C_3)amino; SO_2 alquilo C_1-C_3; C(O) alquilo C_1-C_3; u oxo; (iv) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, preferentemente $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o con dos grupos $R1^e$,

en donde los dos $R1^e$ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N (preferido) y O, o un

cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4, preferentemente entre (i) hidrógeno y (ii) alquilo C_1-C_3;

R_2 se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) halo;

R_3 se selecciona entre (i) halo; (ii) haloalquilo C_1-C_3, en especial entre halo y mono-, di- o preferentemente tri-halometil; y (iii) ciano;

R_4 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) halo; y (iii) alquilo C_1-C_3, en especial entre hidrógeno, halo y metilo;

R_5 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3;

(iii) halo; (iv) hidroxialcoxi C_1-C_6 (en donde la parte alcoxi es en una forma de realización opcionalmente deuterado, por ejemplo perdeuterado); (v) haloalcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (vi) S-haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con hidroxi; (vii) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; (viii) $NR^{5a}R^{5b}$; (ix) alquilo C_1-C_3; (x) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; y (xi) hidroxi

R^{5a} y R^{5b} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

o

$R^{5a\,y}$ R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, el anillo heterocíclico saturado opcionalmente además porta un grupo hidroxi;

R_6 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) ciano; (iii) $C(O)NHR^{6a}$; (iv) NHR^{6b}; y (v) alcoxi C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; (iii) cicloalquilo C_3-C_6; (iv) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3;

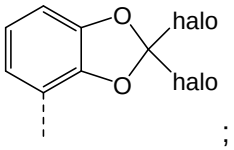
R^{6b} es alquilo C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, en especial hidrógeno o metilo.

Forma de realización 2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

W es CH-R_w;
X se selecciona entre CH; y N;
Y es CH;
Z se selecciona entre O, y NH;
A se selecciona entre
(i) fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;
(ii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente entre N y S, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_3; u oxo; y
(iii) un resto de halobenzodiol de la fórmula



;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) hidroxi; (iii) alcoxi C_1-C_3; (iv) hidroxi-alquilo C_1-C_3; (v) alquilo C_1-C_3; y (vi) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;
Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R^1; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, y en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y halo;
R_1 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6; y $(CH_2)_{0\text{-}2}R_{1a}$ en donde
R_{1a} se selecciona entre (i) alcoxi C_1-C_3; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$;alquilo C_1-C_6; halo; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o con dos $R1^e$; (iii) un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo heterocíclico saturado

es opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_1-C_3; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(alquilo C_1-C_3)amino; SO_2 alquilo C_1-C_3; C(O) alquilo C_1-C_3; u oxo;

R^{1b} se selecciona entre C(O) alquilo C_1-C_3; y SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4,

en donde dos $R1^e$ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N (preferido) y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R_2 es hidrógeno o preferentemente halo,

R_3 es halo; haloalquilo C_1-C_3, en especial mono-, di- o preferentemente tri-halometil; o ciano,

R_4 se selecciona entre hidrógeno; halo; y alquilo C_1-C_3 (en especial metilo),

R_5 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) halo-alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iii) S-haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iv) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; (v) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con SO_2 alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, CO_2H o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3; (vi) alquilo C_1-C_3; (vii) hidroxialcoxi C_1-C_6; (viii) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N; y (ix) hidroxi,

R_6 es ciano; $C(O)NHR^{6a}$; NHR^{6b}; o alcoxi C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi,

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; (iii) cicloalquilo C_3-C_6; y (iv) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, preferentemente por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3;

R^{6b} es alquilo C_1-C_3 sustituido con NH_2 o hidroxi;

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, en especial metilo.

.

Forma de realización 3. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

W es CH-R_w;

X se selecciona entre CH; y N;

Y es CH;

Z se selecciona entre O y NH;

A es fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alcoxi C_1-C_3; (iii) hidroxi-alquilo C_1-C_3; (iv) alquilo C_1-C_3; y (v) alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$-NH-R_1; y (ii) un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, preferentemente en donde el N está presente en la posición α respecto del átomo que une Q al resto de la molécula, y en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3 y halo;

R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; (ii) $R_{1a;}$ en donde

R_{1a} se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; alquilo C_1-C_6; o halo;

R_2 es hidrógeno o preferentemente halo;

R_3 es halo;

R_4 se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) halo;

R_5 se selecciona entre hidroxi, alcoxi C_1-C_6; e hidroxialcoxi C_1-C_6;

R_6 es $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

and

R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

Forma de realización 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 3,

en donde

W es CH-R_w;

X se selecciona entre CH; y N;

Y es CH;

Z se selecciona entre O y NH;

A es fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o haloalcoxi C_1-C_3, en especial fenilo insustituido;

R_w se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3, o es hidroxi-alquilo C_1-C_3;

Q se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$-NH-R_1; y (ii) un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente y esté

presente en la posición α respecto del átomo de carbono que une Q al resto de la molécula, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3 y halo;

R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; (ii) $R_{1a;}$ en donde

R_{1a} se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; alquilo C_1-C_6; o halo;

R_2 es halo, en especial fluoro;

R_3 es halo, en especial cloro;

R_4 es halo, en especial fluoro;

R_5 se selecciona entre alcoxi C_1-C_6; e hidroxialcoxi C_1-C_6;

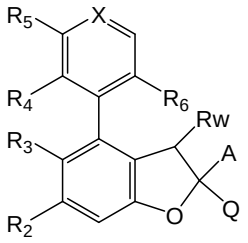
R_6 es $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; y (ii) alquilo C_1-C_3;

y

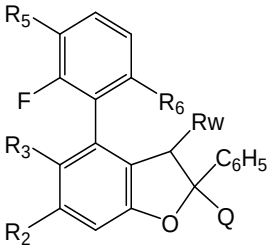
cada R^7 es hidrógeno.

Forma de realización 5. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3 o 4 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



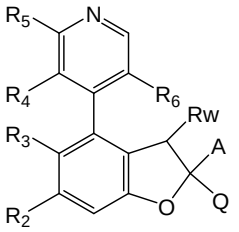
(Ia).

Forma de realización 6. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3, 4 o 5 de la fórmula (Ia-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



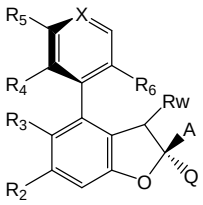
(Ia-1).

Forma de realización 7. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3, 4 o 5 de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



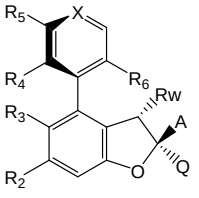
(Ib).

Forma de realización 8. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3, 4 o 5 de la fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ic).

Forma de realización 9. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3, 4 o 5 de la fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Id).

Forma de realización 10. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es CH.

Forma de realización 11. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es CH y W es CH-R_W.

Forma de realización 12. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, 2, 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es CH, W es CH-R_W y Z es O.

Forma de realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 7 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un anillo fenilo, el anillo de fenilo es insustituido.

Forma de realización 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es cloro.

Forma de realización 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 7 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es fluoro.

Forma de realización 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es fluoro.

Forma de realización 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 8 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH.

Forma de realización 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 8 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N.

Forma de realización 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 se selecciona entre (i) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3; (ii) hidroxialcoxi C_1-C_6; (iii) haloalcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iv) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

Forma de realización 20. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 se selecciona entre (i) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo es opcionalmente sustituido con C(O) alquilo C_1-C_3;
(ii) hidroxialcoxi C_1-C_6; (iii) haloalcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iv) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

Forma de realización 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 se selecciona entre (i) alcoxi C_1-C_6; (ii) hidroxialcoxi C_1-C_6; (iii) haloalcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; (iv) alcoxi C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

Forma de realización 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidroxialcoxi C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, preferentemente en donde R_5 es hidroxialcoxi C_1-C_6.

Forma de realización 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 se selecciona entre (i) ciano; (ii) $C(O)NHR^{6a}$, preferentemente R_6 es $C(O)NHR^{6a}$.

Forma de realización 24. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; (iii) cicloalquilo C_3-C_6; (iv) un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3.

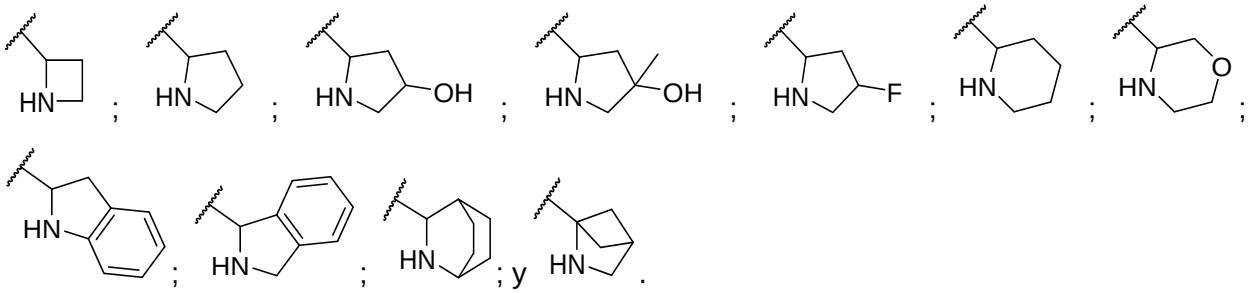
Forma de realización 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

Forma de realización 26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es alquilo C_1-C_3.

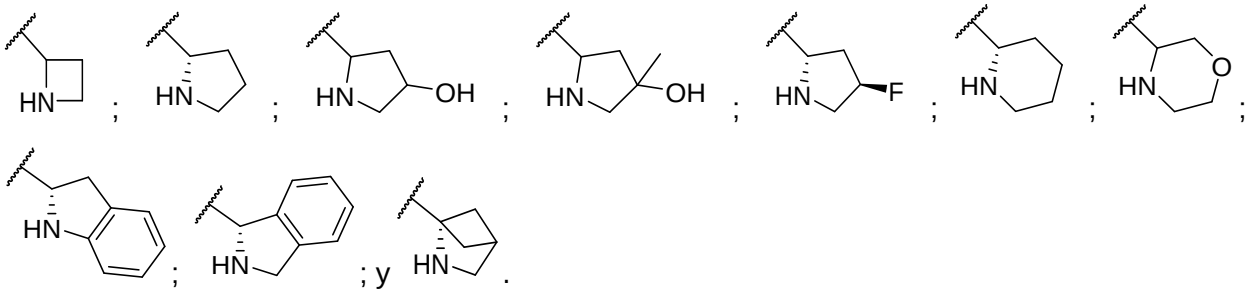
Forma de realización 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es metilo.

Forma de realización 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es (i) $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, preferentemente Q es $–C(R^7)_2$-NH-R_1; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada.

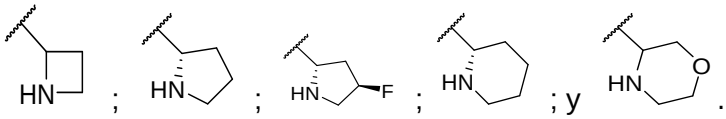
Forma de realización 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, preferentemente Q es $–C(R^7)_2$-NH-R_1, o se selecciona del grupo que consiste en:



Forma de realización 30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, preferentemente Q es $–C(R^7)_2$-NH-R_1, o se selecciona del grupo que consiste en:



Forma de realización 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, preferentemente Q es $–C(R^7)_2$-NH-R_1, o se selecciona del grupo que consiste en:



Forma de realización 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es



.

Forma de realización 33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_6; (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

en donde

R_{1a} se selecciona entre (i) hidroxialquilo C_1-C_4; (ii) alcoxi C_1-C_3; (iii) un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, el anillo heterocíclico saturado es opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_1-C_3; (CH_2)C(O)di(alquilo C_1-C_3)amino; SO_2 alquilo C_1-C_3; C(O) alquilo C_1-C_3; u oxo;

(iv) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; o dos R^{1e},

en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo.

Forma de realización 34. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; (ii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

en donde

R_{1a} se selecciona entre (i) hidroxialquilo C_1-C_4; (ii) cicloalquilo C_3-C_6, preferentemente ciclohexilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; o R^{1e},

en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N, el anillo heterocíclico saturado es sustituido con oxo, o un cicloalquilo C_3-C_6, el cicloalquilo es sustituido con hidroxi.

Forma de realización 35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 o 34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

en donde

R_{1a} es cicloalquilo C_3-C_6, preferentemente ciclohexilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; o halo.

Forma de realización 36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se selecciona entre (i) alquilo C_1-C_6; (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

en donde

R_{1a} es cicloalquilo C_3-C_6, preferentemente ciclohexilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_6; o halo.

Forma de realización 37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es $(CH_2)_0R_{1a}$, en donde

R_{1a} es ciclohexilo, sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_6; o halo.

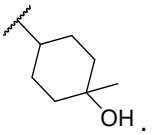
Forma de realización 38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es $(CH_2)_0R_{1a}$, en donde

R_{1a} es ciclohexilo, sustituido dos veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_6; o halo.

Forma de realización 39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es $(CH_2)_0R_{1a}$, en donde

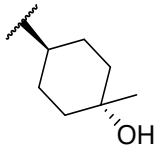
R_{1a} es ciclohexilo, sustituido dos veces independientemente con hidroxi y alquilo C_1-C_6.

Forma de realización 40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es



.

Forma de realización 41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es



Forma de realización 42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es respectivamente independientemente seleccionado entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3.

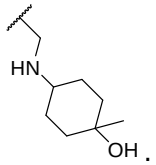
Forma de realización 43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde ambos grupos R^7 son hidrógeno.

Forma de realización 44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_1-C_3.

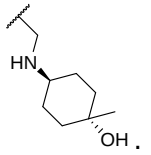
Forma de realización 45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 42, 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un R^7 es hidrógeno y el otro es metilo.

Forma de realización 46. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es –CH_2-NH-R_1, en donde R_1 es tal cual ha sido definido en cualquiera de las formas de realización 33 a 41.

Forma de realización 47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 43, 46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es



Forma de realización 48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 43, 46, 47, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es



Forma de realización 49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 36, 42, 43, 46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es –CH_2-NH-alquilo C_1-C_6.

Forma de realización 50. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, 33 a 36, 42, 43, 46, 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es –CH_2-NH-CH_3.

Forma de realización 51. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos o entre los compuestos listados en la reivindicación 8.

Forma de realización 52. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina;

N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina;

2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-cloro-3-fluorobenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((R)-2-hidroxipropoxi) benzamida;

2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((R)-2-fluoropropoxi) benzamida;

Ácido 2-(3-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-carbamoil-2-fluorofenoxi) acético sal de trifluoroacetato;

4-(((R)-4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)-2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida;

2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;

2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-N-ciclopropil-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-(piridin-3-il) benzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
Ácido (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano carboxílico;
Ácido (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano carboxílico;
2-((2R,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
4-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida;
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(fluorometil)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-(((4-acetamidociclohexil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(metilsulfonamido)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((2-oxo-1-azaespiro[4,5]decan-8-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;

2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-etil-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-etil-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-((terc-butilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-((((trans)-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;

2-((2R,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2R,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
4-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida;
2-((2R,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2R,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2R,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol;
2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-metil-2-((metilamino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((ciclohexilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-metoxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-metoxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
Metil (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2,3-difluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxilato;
Metil (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2,3-difluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxilato;
2-((2S,4S)-2-((((Trans)-4-carbamoilciclohexil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-2-((((cis)-4-carbamoilciclohexil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((cis)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((cis)-3-(difluorometil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((trans)-3-(difluorometil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)-N-metilbenzamida;

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((metil-d3)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; y
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((metil-d3)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzamida.

Forma de realización 53. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida ;2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino) metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
(2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
Ácido 2-((4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)oxi) acético;

4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-hidroxi-N-metilnicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
(2S,4R)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida;
(3-((S)-5-Cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(morfolin-3-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,3S,4S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida; y
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida.

Forma de realización 54. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona entre
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida;
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida;
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida; y
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida.

Forma de realización 55. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54.

Forma de realización 56. Una combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Forma de realización 57. Una combinación de acuerdo con la forma de realización 56, en donde el único o más agentes terapéuticamente activos se selecciona entre un agente contra el cáncer.

Forma de realización 58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación simultánea o secuencial con un tratamiento contra el cáncer.

Forma de realización 59. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 para usar como un medicamento.

Forma de realización 60. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 para usar en la inhibición de la actividad de interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD en un sujeto.

Forma de realización 61. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, que se trata mediante la inhibición de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD en un sujeto, preferentemente en donde el trastorno o enfermedad es cáncer.

Forma de realización 62. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es un cáncer o un tumor.

Forma de realización 63. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la forma de realización 62, en donde el cáncer o tumor es un cáncer o un tumor que alberga (i) una o más fusiones de YAP/TAZ; (ii) una o más mutaciones o deleciones que truncan NF2/LATS1/LATS2; o (iii) una o más fusiones YAP/TAZ funcionales.

Forma de realización 64. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la forma de realización 62 o 63, en donde el cáncer o tumor se selecciona entre mesotelioma (incluyendo mesotelioma pleural, mesotelioma pleural maligno, mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericárdico y mesotelioma de la túnica vaginal), carcinoma (incluyendo carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago, carcinoma urotelial de vejiga y carcinoma de células escamosas de la piel), poroma (poroma benigno), porocarcinoma (incluido el porocarcinoma maligno), ependimoma supratentorial (incluido ependimoma supratentorial infantil), hemangioendotelioma epitelioide (EHE), tumor ependimario, un tumor sólido, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal (incluido el carcinoma colorrectal), melanoma, cáncer de páncreas (incluyendo adenocarcinoma de páncreas), cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado (incluyendo carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hepatoblastoma), neuroblastoma, Schwannoma, cáncer de riñón, sarcoma (incluido rabdomiosarcoma, rabdomiosarcoma embrionario (ERMS), osteosarcoma, sarcomas pleomórficos indiferenciados (UPS), sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos y sarcoma de tejidos blandos raros), cáncer de hueso, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioma, meningioma y cáncer de cabeza y cuello (incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello).

Forma de realización 65. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 61 a 64, en donde la enfermedad o cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal, mesotelioma pleural maligno, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado, sarcoma y cáncer de hueso, preferentemente en donde el cáncer es mesotelioma pleural maligno o hemangioendotelioma epitelioide (EHE).

Forma de realización 66. Un método de inhibición de la actividad de interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54.

Forma de realización 67.

Un método para modular la actividad de interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54.

Forma de realización 68. Un método para inhibir, reducir, o la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 69. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la actividad de interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD que comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 70. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la inhibición, reducción, o eliminación de la interacción proteína-proteína de YAP/TAZ-TEAD, en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 71. El método de la Forma de realización 69 o 70, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer o un tumor.

Forma de realización 72. Un método de tratamiento de un cáncer o un tumor en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54.

Forma de realización 73. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 71 o 72, en donde el cáncer o tumor se selecciona entre mesotelioma (incluyendo mesotelioma pleural, mesotelioma pleural maligno, mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericárdico y mesotelioma de la túnica vaginal), carcinoma (incluyendo carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago, carcinoma urotelial de vejiga y carcinoma de células escamosas de la piel), poroma (poroma benigno), porocarcinoma (incluido el porocarcinoma maligno), ependimoma supratentorial (incluido ependimoma supratentorial infantil), hemangioendotelioma epitelioide (EHE), tumor ependimario, un tumor sólido, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal (incluido el carcinoma colorrectal), melanoma, cáncer de páncreas (incluyendo adenocarcinoma de páncreas), cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado (incluyendo carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hepatoblastoma), neuroblastoma, Schwannoma, cáncer de riñón, sarcoma (incluido rabdomiosarcoma, rabdomiosarcoma embrionario (ERMS), osteosarcoma, sarcomas pleomórficos indiferenciados (UPS), sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos y sarcoma de tejidos blandos raros), cáncer de hueso, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioma,

meningioma y cáncer de cabeza y cuello (incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello).

Forma de realización 74. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 71 a 73, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal, mesotelioma pleural maligno, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado, sarcoma y cáncer de hueso, preferentemente en donde el cáncer es mesotelioma pleural maligno o hemangioendotelioma epitelioide (EHE).

Forma de realización 75. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54 para la preparación de un medicamento, preferentemente para el tratamiento de una enfermedad, o un cáncer o un tumor de acuerdo con la presente (por ejemplo, conforme lo descripto en cualquiera de las formas de realización 73 o 74).

En los compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización enumeradas 1 a 50, A es preferentemente un anillo de fenilo insustituido.

Sales Farmacéuticamente Aceptables

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, como racematos y mezclas diastereoisómeras, según el número de centros asimétricos. La presente invención incluyen todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas diaestereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido o trisustituido, el o los sustituyentes cicloalquilo pueden tener una configuración cis o trans. La presente invención incluye configuraciones cis y trans de grupos cicloalquilo sustituidos así como mezclas de los mismos. También se incluyen todas las formas tautoméricas. En particular, cuando un anillo heteroarilo que contiene N como un átomo del anillo es 2-piridona, por ejemplo, se incluyen los tautómeros en donde el carbonilo se representa como un hidroxi (por ejemplo, 2-hidroxipiridina).

De acuerdo con la presente, los términos “sal” o “sales” hacen referencia a una sal de adición de ácido o de adición de base un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico. ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido trifluoroacético y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Compuestos Marcados Isotópicamente

Cualquier fórmula indicada en la presente también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente conforme se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos,

tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Tales compuestos marcados isotópicamente resultan de utilidad en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o imágenes, tal como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), incluso los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descriptos en los Ejemplos adjuntos utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la Fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", de acuerdo con la presente, hace referencia a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención es deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

La invención además se refiere a los compuestos de cualquiera de las formas de realización mencionadas en donde uno o más átomos de hidrógeno en uno o más sustituyentes se reemplazan con deuterio, por ejemplo, todos los hidrógenos en uno o más sustituyentes de alquilo se reemplazan con deuterio (los restos respectivos son luego perdeuterados).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, *por ejemplo* D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Todos los métodos descriptos en la presente se pueden llevar a la práctica en cualquier orden adecuado salvo indicación en contrario en la presente o surja claramente del contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o de lenguaje ejemplificativo (por ejemplo, la expresión "tal

como") en la presente simplemente tiene por objeto ilustrar de una mejor manera la invención y no plantea una limitación al alcance del invento reivindicado.

Todo centro asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en una mezcla racémica o en una mezcla de enantiómeros o en forma enantioméricamente enriquecida. En ciertas formas de realización, por ejemplo, como una mezcla de enantiómeros, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 10 % de exceso enantiomérico, por lo menos 20 % de exceso enantiomérico, por lo menos 30 % de exceso enantiomérico, por lo menos 40 % de exceso enantiomérico, por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico. En ciertas formas de realización, por ejemplo, en la forma enantioméricamente enriquecida, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico.

En consecuencia, de acuerdo con la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, enantiómeros, atropisómeros, diaestereoisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como diaestereoisómeros sustancialmente puros, isómeros ópticos (enantiómeros), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios se puede resolver en enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diaestereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular por lo tanto, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo el agua); en consecuencia, se considera

que ambas formas solvatada y no solvatada están dentro del alcance de la invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares.

El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

La presencia de solvatos puede ser identificada por el experto en la técnica con herramientas tales como RMN.

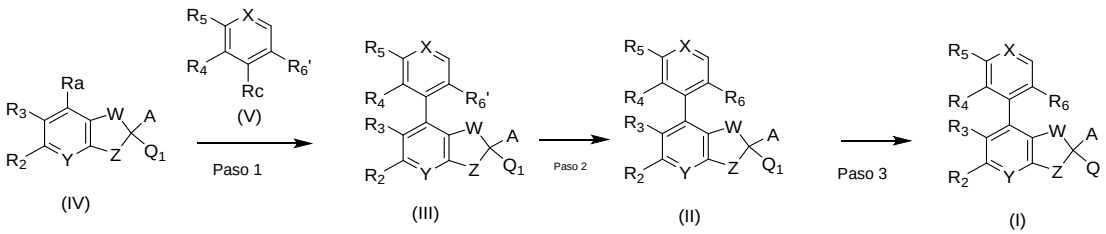
Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar inherentemente o por diseño polimorfos.

Métodos de preparación

Por lo general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados *infra*.

Los esquemas proporcionados a continuación están destinados a representar diastereómeros/enantiómeros individuales así como sus mezclas isoméricas. La separación de diastereoisómeros/enantiómeros puede realizarse de acuerdo con las técnicas descriptas en la presente. Salvo definición en contrario, en los esquemas generales que se describen a continuación, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y y Z son tal cual se definen en la presente. En particular, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y y Z son tal cual han sido definidos en cualquiera de las formas de realización 1 a 50. El grupo protector de amina también se denomina en la presente grupo protector de nitrógeno o PG.

Esquema 1: Síntesis general de los compuestos de la fórmula (I)



Paso 1: El compuesto de la fórmula (IV) es sometido a acoplamiento cruzado con un compuesto de la fórmula (V) usando un catalizador adecuado, tal como un catalizador de Pd y una base. R_a puede ser un ácido borónico o un éster de boronato mientras que R_c es un haluro, tal como bromo o yodo. Alternativamente, R_a puede ser un haluro tal como un bromuro o yodo mientras que R_c es un ácido borónico o un éster de boronato. Los compuestos de la fórmula (III) en general consisten en una mezcla de diaestereoisómeros en el caso que R_4 y/o R_6' no sean hidrógeno.

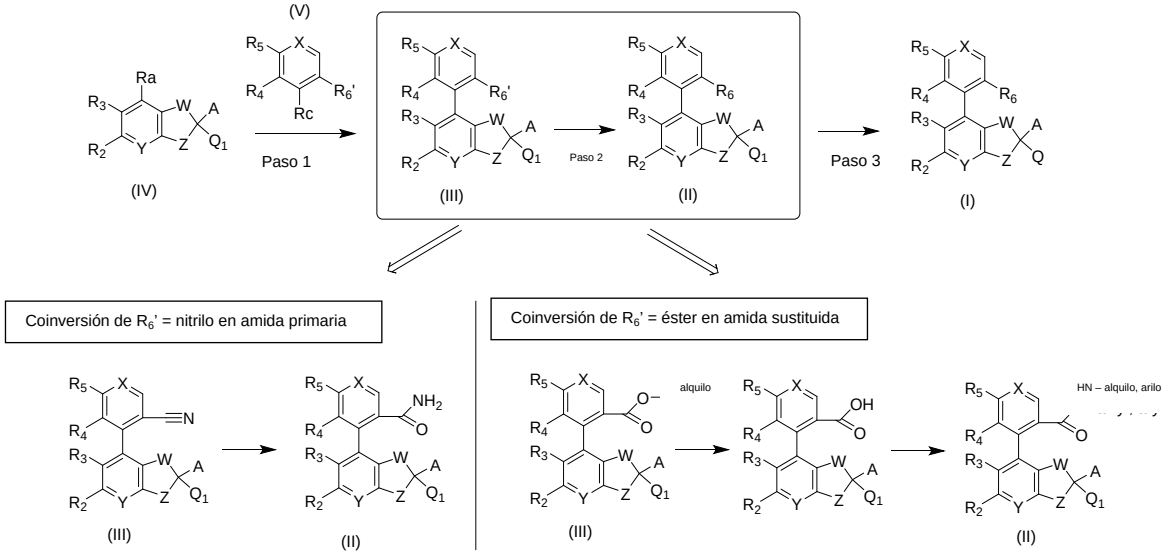
R_6' puede ser cualquier grupo funcional capaz de convertirse en R_6, en donde R_6 ha sido definido en la presente. En particular, R_6 está definido de acuerdo con cualquiera de las formas de realización enumeradas 1 a 49.

Paso 2: Luego del acoplamiento cruzado (paso 1) los grupos funcionales R_6' se puede convertir en los grupos funcionales R_6.

Paso 3: Un compuesto de la fórmula (I) se puede obtener por transformación del grupo Q_1 en Q, por ejemplo, cuando Q_1 contiene una amina protegida con nitrógeno, bajo condiciones de desprotección.

La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se describe con mayor detalle a continuación.

Esquema 2: Síntesis general de los compuestos de la fórmula (I)



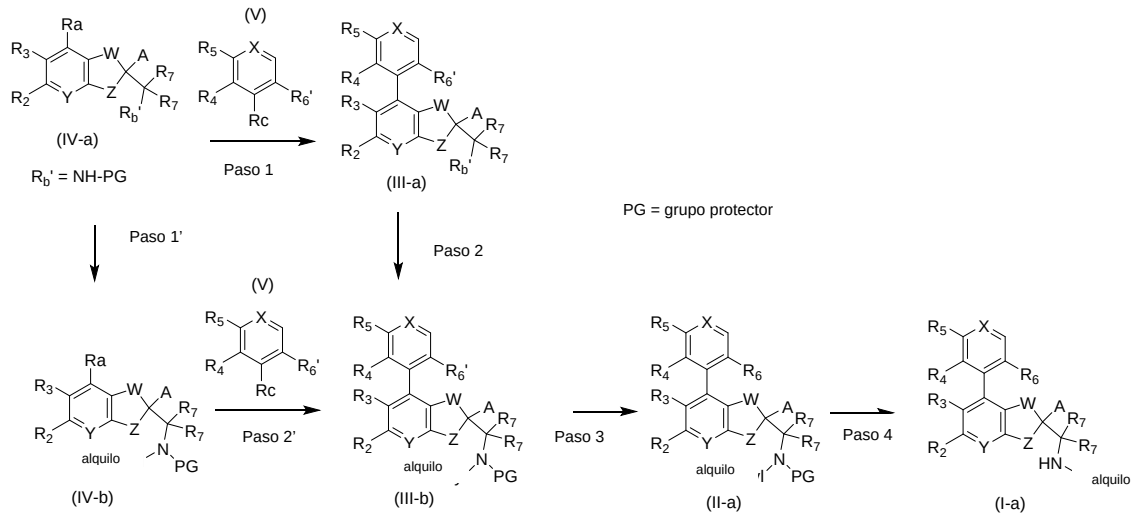
Paso 1: El compuesto de la fórmula (IV) es sometido a acoplamiento cruzado con un haluro de arilo de la fórmula (V) usando un catalizador de Pd adecuado tal como N-XantPhos-Pd-G3 y una base como el fosfato de potasio. Los compuestos de la fórmula (III) en general consisten en una mezcla de diaestereoisómeros en el caso que R_4 y/o $R^{6'}$ no sean hidrógeno.

Paso 2: Luego del acoplamiento cruzado (paso 1) los grupos funcionales R_6' se pueden convertir en los grupos funcionales R_6 (por ejemplo R_6' = nitrilo puede convertirse en R_6 = grupo amida usando el catalizador hidrido (ácido dimetilfosfinoso-kP) [hidrógeno bis (dimetilfosfinito-kP)] platino (II) en EtOH y agua; o R_6' = el éster se puede convertir en R_6 = amidas sustituidas) para obtener los compuestos de la fórmula (II).

Paso 3: Cuando Q_1 contiene una amina protegida con nitrógeno, el grupo protector de amina de los compuestos de la fórmula (II) se escinde para obtener los compuestos de la fórmula (I) con una amina libre. Por ejemplo un grupo Boc se puede escindir en condiciones ácidas, los grupos bencilo se pueden eliminar mediante hidrogenación en presencia de un metal como paladio.

En caso que Q = $C(R^7)_2$-NH2 el grupo NH_2 de los compuestos de la fórmula (I) luego se puede funcionalizar adicionalmente de acuerdo con los procedimientos descriptos en la presente y los esquemas proporcionados a continuación así como de acuerdo con cualquiera de los métodos en general conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 3: Compuestos de la fórmula (I) con un grupo alquilo unido al grupo amina



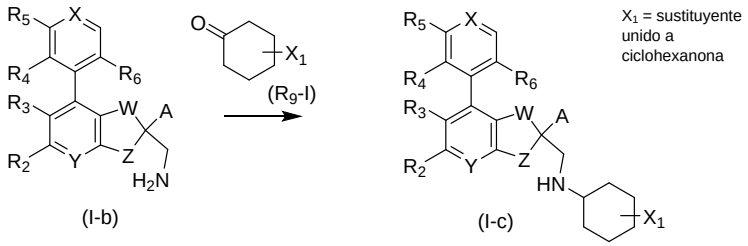
Paso 1 y Paso 2: Un compuesto de la fórmula (IV-a) es sometido a acoplamiento cruzado con un compuesto de la fórmula (V) para obtener un compuesto de la fórmula (III-a) usando condiciones similares a las descriptas en el Esquema 2, paso 1. El compuesto de la fórmula (III-a) es luego alquilado para obtener un compuesto de la fórmula (III-b).

Paso 1' y Paso 2': Un compuesto de la fórmula (IV-a) es alquilado para obtener un compuesto de la fórmula (IV-b) que se convierte en un compuesto de la fórmula (III-b) por acoplamiento cruzado con un compuesto de la fórmula (V) usando condiciones similares a las descriptas en el Esquema 2, paso 1.

Las condiciones de reacción típicas para la alquilación involucran una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo.

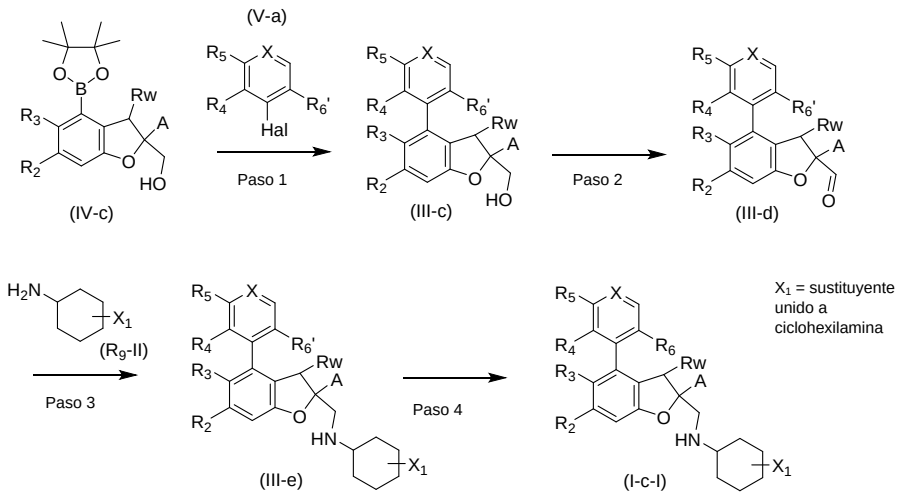
Paso 3 y Paso 4: un compuesto de la fórmula (III-b) se puede convertir en un compuesto de la fórmula (II-a) por la interconversión de un grupo funcional como R_6' en un grupo funcional R_6 (paso 3, refiérase al Esquema 2 y a los ejemplos específicos allí descriptos) seguida por la escisión del grupo protector (paso 4) según lo descripto en el Esquema 2, paso 3.

Esquema 4: Compuestos de la fórmula (I) en donde R_1 = cicloalquilo sustituido o insustituido



Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar por aminación reductiva con cetonas adecuadas, tales como, por ejemplo, derivados de ciclohexanona de la fórmula (R_9-I). Esta reacción implica un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio.

Esquema 5: Compuestos de la fórmula (I) - dihidrobenzofuranos (alternativa al Esquema 4)



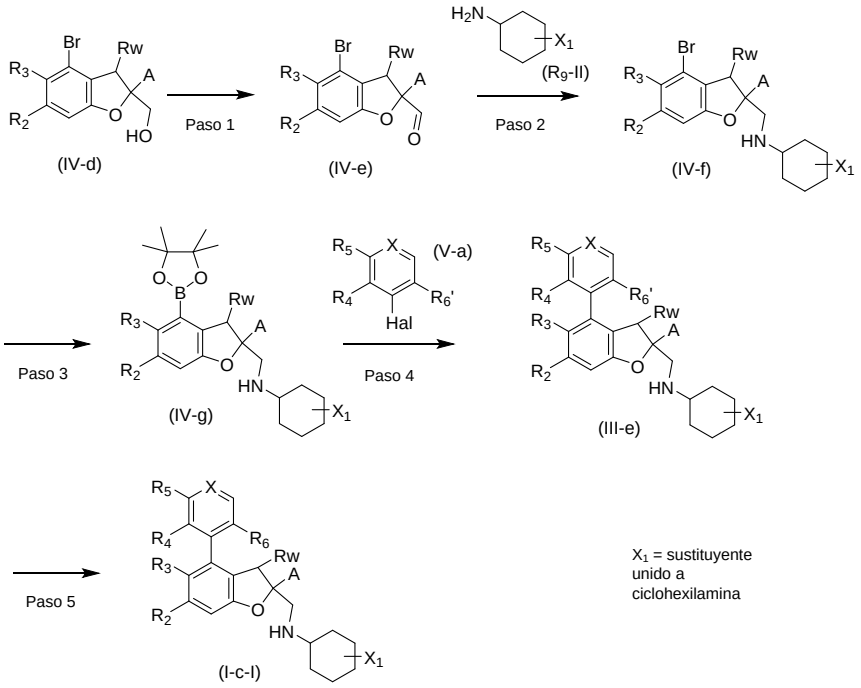
Paso 1: Compuestos de la fórmula (III-c) se pueden sintetizar por acoplamiento cruzado del boronato de la fórmula (IV-c) con un haluro aromático de la fórmula (V-a) usando condiciones de reacción similares según lo descripto en el Esquema 2, paso 1.

Paso 2: La oxidación de un alcohol de la fórmula (III-c) da como resultado el aldehído de la fórmula (III-d). Las condiciones de reacción típicas son cloruro de oxalilo/DMSO/trietilamina en diclorometano (Condiciones de oxidación de Swern).

Paso 3: Compuestos de la fórmula (III-e) se pueden obtener por aminación reductiva de un aldehído de la fórmula (III-d) con una amina tal como, por ejemplo, una ciclohexilamina de la fórmula (R_9-II) usando condiciones de reacción similares según lo descripto en el Esquema 4.

Paso 4: Conversión de los grupos funcionales R_6' en los grupos funcionales R_6 según lo descripto en el Esquema 2, el paso 2 da como resultado un compuesto de la fórmula (I-c-I).

Esquema 6: Compuestos de la fórmula (I) – dihidrobenzofuranos (alternativa a los Esquemas 4 y 5)



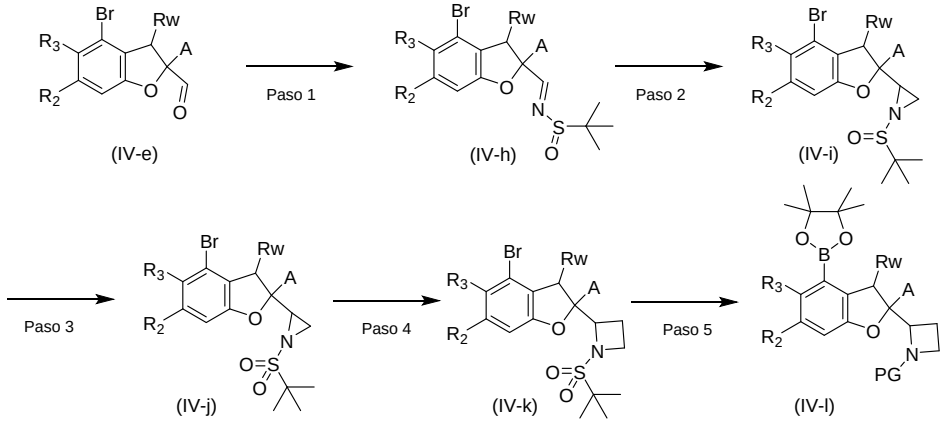
Paso 1: El aldehído de la fórmula (IV-e) se puede obtener por oxidación de un alcohol de la fórmula (IV-d) usando condiciones de reacción similares a las ilustradas en el Esquema 5, paso 2.

Paso 2: La aminación reductiva de un aldehído de la fórmula (IV-e) con una ciclohexilamina de la fórmula (R_9-II) usando condiciones de reacción similares según lo descripto en el Esquema 4 da como resultado un compuesto de la fórmula (IV-f).

Paso 3: Un compuesto de la fórmula (IV-f) se puede convertir en el correspondiente boronato de la fórmula (IV-g) usando un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2, bis(pinacolato)diboro y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio.

Paso 4 y Paso 5: Estos pasos se pueden ejecutar según lo descripto en los Esquemas precedentes.

Esquema 7: Compuestos de la fórmula IV



Paso 1: La sulfinamida de la fórmula (IV-h) se puede obtener por reacción del aldehído de la fórmula (IV-e) con 2-metilpropano-2-sulfinamida.

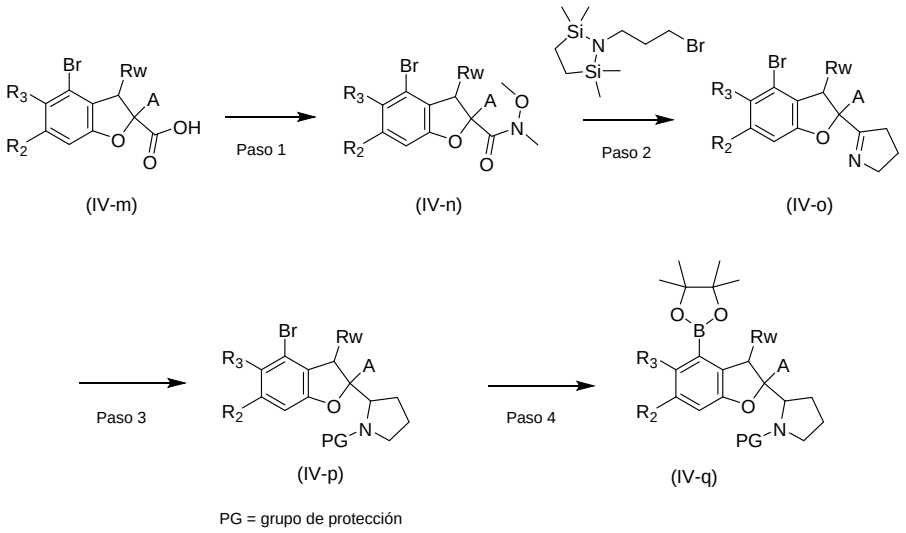
Paso 2: La aziridina de la fórmula (IV-i) se puede formar por reacción de la sulfinamida de la fórmula (IV-h) con yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio (reacción de Corey Chaykovsky).

Paso 3: La oxidación de un compuesto de la fórmula (IV-i) a la correspondiente sulfonamida de la fórmula (IV-j) se puede lograr usando un reactivo de oxidación tal como, por ejemplo, m-CPBA.

Paso 4: Un compuesto de la fórmula (IV-k) se puede obtener por reacción de un compuesto de la fórmula (IV-j) con yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio (reacción de Corey Chaykovsky).

Paso 5: Un boronato de la fórmula (IV-l) se puede sintetizar a partir de un compuesto de la fórmula (IV-k) por escisión del grupo sulfona (por ejemplo usando ácido trifluorometanosulfónico) seguida por reprotección de la amina (por ejemplo con un grupo Boc) y conversión del bromo en el correspondiente boronato según lo descripto en el Esquema 6, paso 3.

Esquema 8: Compuestos de la fórmula IV



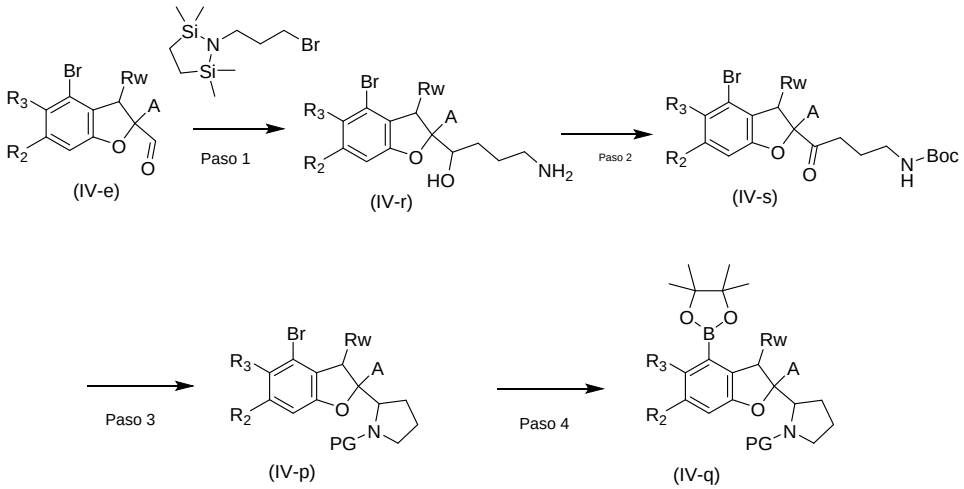
Paso 1: Una amida de Weinreb de la fórmula (IV-n) se puede obtener haciendo reaccionar un ácido de la fórmula (IV-m) con N,O-dimetilhidroxilamina usando acoplamiento de péptidos estándar.

Paso 2: Un dihidro-2H-pirrol de la fórmula (IV-o) se puede sintetizar por adición de Grignard de las correspondientes especies de Mg de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina a la amida de Weinreb de la fórmula (IV-n) seguida por formación de imina intramolecular.

Paso 3: El dihidro-2H-pirrol de la fórmula (IV-o) se puede reducir usando, por ejemplo, borohidruro de sodio, seguido por la protección del nitrógeno pirrolidina con un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo Boc para obtener un compuesto de la fórmula (IV-p).

Paso 4: Un compuesto de la fórmula (IV-q) se puede obtener a partir de un compuesto de la fórmula (IV-p) usando condiciones de reacción similares a las ilustradas en el Esquema 6, paso 3.

Esquema 9: Compuestos de la fórmula IV

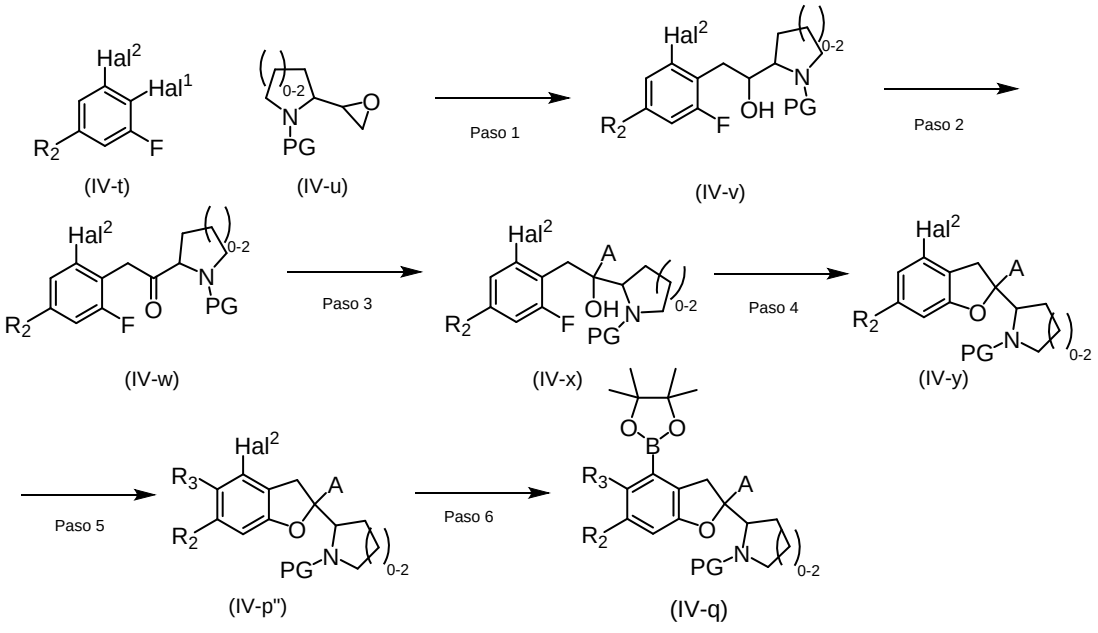


Paso 1: Un aminoalcohol de la fórmula (IV-r) se puede sintetizar por adición de Grignard de las correspondientes especies de Mg de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina a un aldehído de la fórmula (IV-e).

Paso 2: Una cetona de la fórmula (IV-s) se puede sintetizar a partir de un compuesto de la fórmula (IV-r) por protección Boc seguida por oxidación del alcohol usando, por ejemplo, condiciones de oxidación de Swern (cloruro de oxalilo/DMSO/TEA).

Paso 3 y Paso 4: Un compuesto de la fórmula (IV-p) se puede obtener a partir de un compuesto de la fórmula (IV-s) por eliminación del grupo Boc seguida por ciclización usando las condiciones según lo descripto en el Esquema 8, pasos 2 y 3 y reprotección de la pirrolidina con, por ejemplo, un grupo Boc. Un boronato de la fórmula (IV-q) se puede sintetizar según lo descripto en el Esquema 6, paso 3.

Esquema 10: Compuestos de la fórmula IV



R_3 = Cl

PG = grupo de protección, por ejemplo Boc

Paso 1: La síntesis del alcohol (IV-v) se puede lograr mediante la apertura de un anillo epóxido de un compuesto de la fórmula (IV-u), con una especie organometálica adecuada generada por el tratamiento de (IV-t) con un reactivo como un reactivo de organolitio u organomagnesio (opcionalmente en presencia de una sal de metal de transición como CuI para formar un reactivo de organocuprato), un reactivo de organozinc, organocuprato u organocerio. Por ejemplo, el reactivo puede ser un alquil litio (t-BuLi), un reactivo de Grignard, un reactivo de dialquilzinc, un dialquilcuprato o un reactivo de trialquil cerio. Las especies organometálicas adecuadas también se pueden convertir en otras especies organometálicas adecuadas mediante transmetalación con haluros de magnesio, haluros de zinc, haluros de cobre o haluros de cerio. Preferentemente el reactivo es un reactivo de Grignard, por ejemplo *i*PrMgCl. Hal^1 y Hal^2 pueden ser respectivamente I, Cl o Br, con la condición que el haluro de Hal^1 sea menos electronegativo (y por tanto más reactivo hacia el reactivo organometálico) que el haluro de Hal^2. Por ejemplo, si Hal^1 es I, luego Hal^2 debe ser Cl o Br. Si Hal^2 es Cl, luego Hal^1 debe ser Br o I. Preferentemente, Hal^1 es I y Hal^2 es Br.

Paso 2: La oxidación de un alcohol de la fórmula (IV-v) en una cetona de la fórmula (IV-w) se puede lograr por un método de oxidación adecuado para alcoholes secundarios, por ejemplo, usando periodinano de Dess-Martin.

Paso 3: Un compuesto de la fórmula (IV-x) se puede obtener mediante la adición de una especie organometálica adecuada generada por el tratamiento de un compuesto de la fórmula A-X (en donde X = Cl, Br, I) con un alquil litio, un reactivo de Grignard o un reactivo de trialquil cerio. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IV-x) se puede obtener por adición de Grignard de un reactivo de Grignard de la fórmula AMgX (en donde X = Cl, Br, I), por ejemplo AMgBr, en donde A está definido en la presente, a una cetona de la fórmula (IV-w). Por ejemplo, el reactivo de Grignard puede ser PhMgBr.

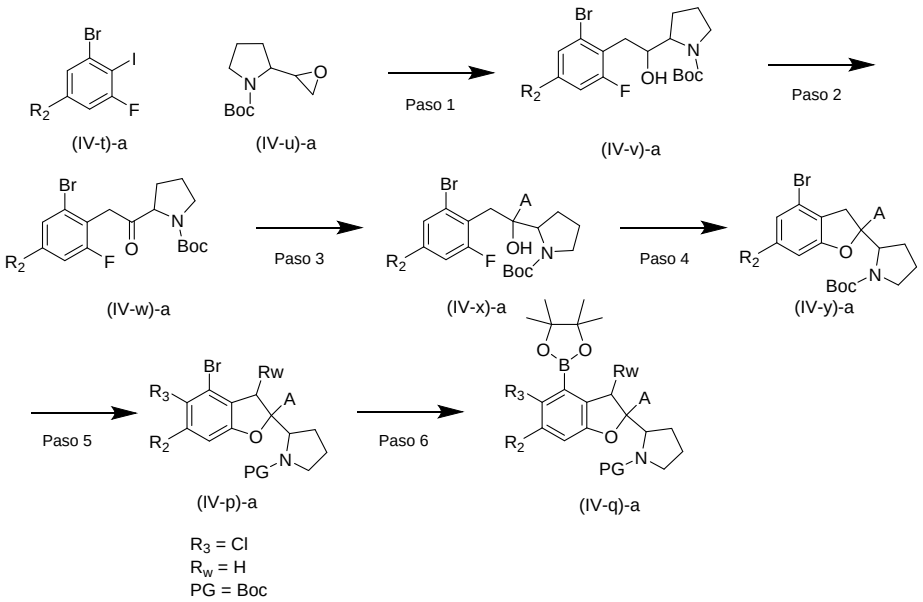
Paso 4: Un dihidrobenzofurano de la fórmula (IV-y) se puede obtener por ciclización intramolecular de (IV-x) usando una base adecuada, como KOtBu.

Paso 5: La cloración de (IV-y) usando N-clorosuccinimida da como resultado un compuesto de la fórmula (IV-p").

Paso 6: Un compuesto de la fórmula (IV-q) se puede obtener a partir de un compuesto de la fórmula (IV-p") usando condiciones de reacción similares a las ilustradas en el Esquema 6, paso 3.

Preferentemente, los compuestos de la fórmula (IV) se preparan de acuerdo con el Esquema 10a.

Esquema 10a: Compuestos de la fórmula IV



Paso 1: La apertura del epóxido de un compuesto de la fórmula (IV-u)-a con una especie de magnesio generada por el tratamiento de yoduro (IV-t)-a con iPrMgCl en presencia de CuI proporciona una alcohol de la fórmula (IV-v)-a.

Paso 2: La oxidación de un alcohol de la fórmula (IV-v)-a a una cetona de la fórmula (IV-w)-a se puede lograr mediante, por ejemplo, el uso de periodinano de Dess-Martin.

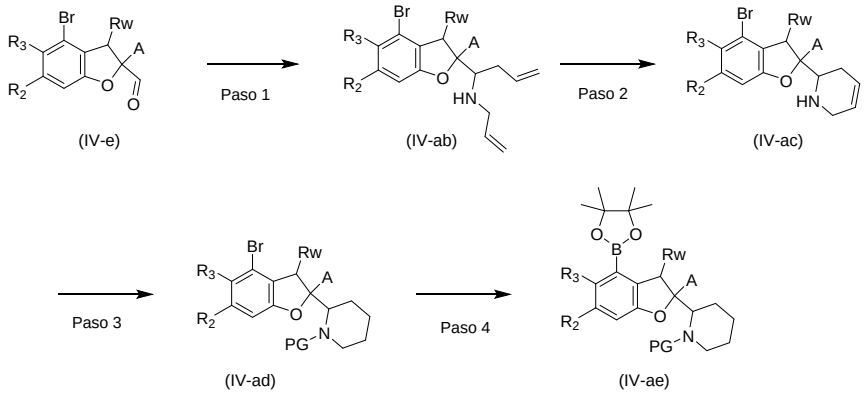
Paso 3: Un compuesto de la fórmula (IV-x)-a se puede obtener por adición de Grignard de un reactivo de Grignard de la fórmula AMgBr, en donde A está definido en la presente, a una cetona de la fórmula (IV-w)-a. Por ejemplo, el reactivo de Grignard puede ser PhMgBr.

Paso 4: Un dihidrobenzofurano de la fórmula (IV-y)-a se puede obtener a partir de un alcohol de la fórmula (IV-x)-a por ciclización intramolecular usando una base adecuada, como KOtBu.

Paso 5: La cloración de (IV-y)-a usando N-clorosuccinimida da como resultado un compuesto de la fórmula (IV-p)-a.

Paso 5: Un compuesto de la fórmula (IV-q)-a se puede obtener a partir de un compuesto de la fórmula (IV-p)-a usando condiciones de reacción similares a las ilustradas en el Esquema 6, paso 3.

Esquema 11: Compuestos de la fórmula IV

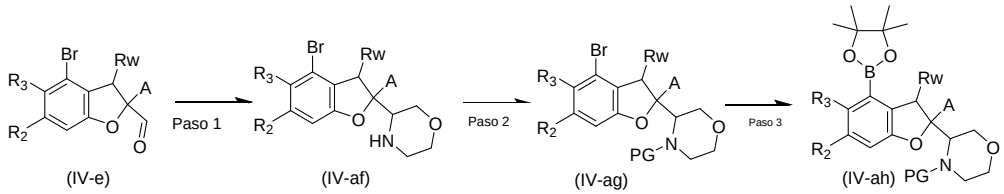


Paso 1: Un compuesto de la fórmula (IV-ab) se puede obtener a partir de un aldehído de la fórmula (IV-e) por reacción con alilamina seguida por adición de Grignard de bromuro de alilmagnesio.

Paso 2: La metátesis de cierre de anillo de un compuesto bis-alilo de la fórmula (IV-ab) se puede lograr, por ejemplo, usando un catalizador de Grubbs de segunda generación para obtener un compuesto de tetrahidropiridina de la fórmula (IV-ac).

Paso 3 y Paso 4: La hidrogenación de la tetrahidropiridina y la protección del nitrógeno de la piperidina con un grupo adecuado (PG), como Boc, dio como resultado un compuesto de la fórmula (IV-ad) que se puede convertir en un boronato de la fórmula (IV-ae) usando las condiciones descriptas en el Esquema 6, paso 3.

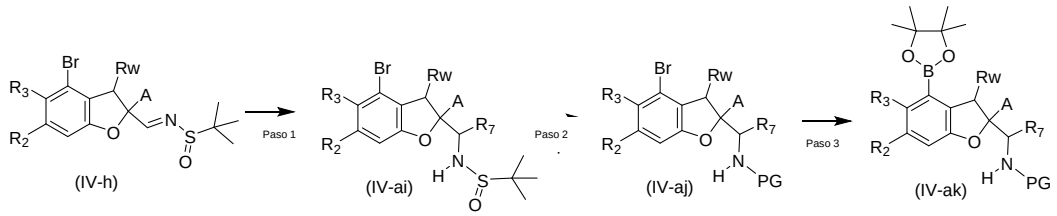
Esquema 12: Compuestos de la fórmula IV



Paso 1: Un compuesto de la fórmula (IV-af) se puede obtener a partir de un aldehído de la fórmula (IV-e) por reacción con un reactivo SnAP M = 2-[(tributilestanil)metoxi]-etanamina.

Paso 2 y Paso 3: La protección del nitrógeno morfolina con un grupo adecuado tal como, por ejemplo, Boc da como resultado un compuesto de la fórmula (IV-ag) que se puede convertir en un boronato de la fórmula (IV-ah) usando las condiciones descriptas en el Esquema 6, paso 3.

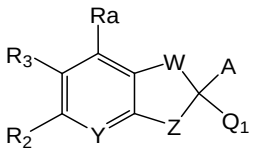
Esquema 13: Compuestos de la fórmula IV



Paso 1: Un compuesto de la fórmula (IV-ai) se puede obtener a partir de una sulfinamida de la fórmula (IV-h) por reacción con un reactivo de Grignard.

Paso 2 y Paso 3: La escisión de la sulfinamida seguida por la reprotección con un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, Boc da como resultado un compuesto de la fórmula (IV-aj) que se pueden convertir en un boronato de la fórmula (IV-ak) usando las condiciones descriptas en el Esquema 6, paso 3.

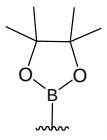
En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV) o una sal del mismo



(IV)

en donde

R_a se selecciona entre (i) haluro tal como bromo o yodo (preferentemente bromo); y (ii) $B(R'_a)_2$ en donde cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



;

Q_1 se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2- R_b$; y (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(= O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, el heteroátomo N es opcionalmente sustituido con un grupo protector, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_b se selecciona entre (i) hidroxi; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' se selecciona entre (i) un grupo protector de nitrógeno; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o dos grupos $R1^e$,

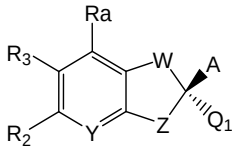
en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4;

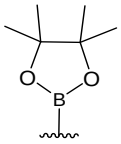
R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y y Z son tal cual han sido definidos en cualquiera de las formas de realización 1 a 50.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV-I) o una sal del mismo ,



(IV-I)

en donde R_a se selecciona entre (i) bromo; (ii) $B(R'_a)_2$ en donde cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



;

Q_1 se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2- R_b$; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(= O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, el heteroátomo N es opcionalmente sustituido con un grupo protector, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_b se selecciona entre (i) hidroxi; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' se selecciona entre (i) un grupo protector de nitrógeno; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o dos grupos $R1^e$,

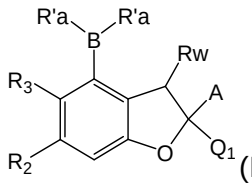
en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y y Z son tal cual han sido definidos en cualquiera de las formas de realización 1 a 50.

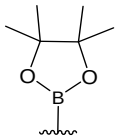
En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV-II) o una sal del mismo



(IV-II)

en donde

cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



;

Q_1 se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$- R_b; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(= O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, el heteroátomo N es opcionalmente sustituido con un grupo protector, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_b se selecciona entre (i) hidroxi; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' se selecciona entre (i) un grupo protector de nitrógeno; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0\text{-}1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o dos grupos $R1^e$,

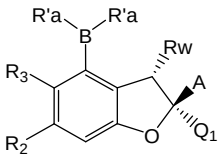
en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y y Z son tal cual han sido definidos en cualquiera de las formas de realización 1 a 49.

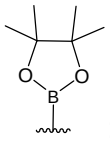
En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV-III) o una sal del mismo



(IV-III)

en donde

cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



;

Q_1 se selecciona entre (i) $–C(R^7)_2$- R_b; (ii) heteroarilo parcialmente saturado de 9 o 10 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo N; y (iii) un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo o grupo de heteroátomo seleccionado entre N, O, S, -S(= O) y $–S(= O)_2$, con la condición que por lo menos un heteroátomo N esté presente, el heteroátomo N es opcionalmente sustituido con un grupo protector, en donde el anillo heterocíclico es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxi, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo y alquileno C_1-C_3 que forman un puente entre dos átomos anulares del anillo heterocíclico saturado, formando así una estructura bicíclica puenteada;

R_b se selecciona entre (i) hidroxi; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' se selecciona entre (i) un grupo protector de nitrógeno; (ii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferentemente alcoxi C_1-C_4 C(O)O alquilo C_1-C_3; CO_2H; SO_2 alquilo C_1-C_3; haloalquilo C_1-C_3; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0\text{-}1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; alquilo C_1-C_6; haloalcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_3; halo; un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; o dos grupos $R1^e$,

en donde los dos grupos $R1^e$ se unen al mismo átomo de carbono y forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, o un cicloalquilo C_3-C_6, el anillo heterocíclico saturado o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi u oxo;

R^{1b} se selecciona entre (i) C(O) alquilo C_1-C_3; y (ii) SO_2 alquilo C_1-C_3;

R^{1c} y R^{1d} son respectivamente independientemente seleccionados entre (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_1-C_3; y (iii) hidroxialquilo C_1-C_4;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y y Z son tal cual han sido definidos en cualquiera de las formas de realización 1 a 50.

En una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

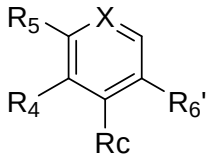
terc-butil (S)-((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil ((5-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil-((5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (S)-((5-cloro-2-(2-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2S*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
Ácido ((2S*,3S*)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
(S)-(5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol;
terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol;

(*trans*)-4-((((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol;
(*trans*)-4-((((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol;
terc-butil (S)-((2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
(S)-2-(hidroximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo;
(S)-4-bromo-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo;
terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato
terc-butil ((6-cloro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato;
terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato
(S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina;
terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato;
terc-butil (((2S,3R)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato;
terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato;
terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato;
terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato;
terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;
(S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina;
terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato;
terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato;
terc-butil (2S,4R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato;
terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;

terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;
terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;
terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato;
terc-butil 3-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato;
terc-butil (1-((S)-5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato;
terc-butil (1-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato; y
terc-butil (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato.

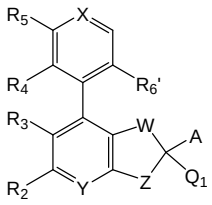
En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:
a) acoplar un compuesto de la fórmula (IV), (IV-I), (IV-II) o (IV-III) según lo definido en la presente con un compañero de acoplamiento cruzado adecuado, tal como un aril haluro adecuado o un ácido o éster aril borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de Pd, para obtener un compuesto de la fórmula general (III) según lo definido en los Esquemas 1 y 2 o subfórmulas de la misma según lo definido en cualquiera de los Esquemas 3, 5 y 6.

En consecuencia, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ic) o (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende los pasos de:
a) acoplar un compuesto de la fórmula (IV) según lo definido en la presente con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de Pd, para obtener un compuesto de la fórmula general (III)

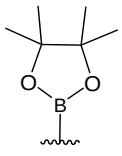


(III),

en donde

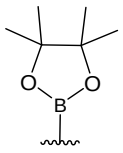
A, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 son tal cual se definen en la presente;

en donde cuando R_a es un haluro tal como un bromo o yodo, R_c es $B(R'_a)_2$ en donde cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



;

en donde cuando R_a es $B(R'_a)_2$ en donde cada R'_a es hidroxi o dos grupos R'_a junto con el boro al cual están unidos forman un resto de boronato de pinacol de la fórmula



; R_c es un haluro tal como un bromo o yodo;

Q_1 ha sido definido en la presente y ;

R_6' es un grupo funcional capaz de transformarse en R_6, tal como –CN o C(O)O alquilo C_1-C_6, en donde R_6 ha sido definido en la presente.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

a) acoplar un compuesto de la fórmula (IV) según lo definido en la presente con un compuesto de la fórmula (V) según lo definido en la presente, en presencia de un catalizador adecuado para obtener un compuesto de la fórmula (III) según lo definido en la presente;

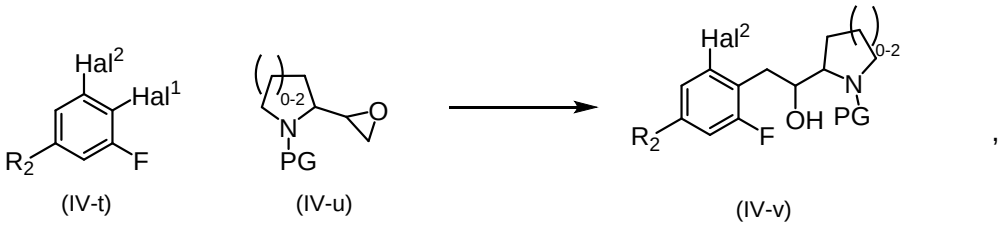
b) convertir el compuesto de la fórmula (III) según lo definido en la presente obtenido en el paso a) bajo condiciones de hidrólisis adecuadas para obtener un compuesto de la fórmula (II) según lo definido en la presente;

c) desproteger el compuesto de la fórmula (II) según lo definido en la presente obtenido en el paso b) para obtener un compuesto de la fórmula (I) según lo definido en la presente;

d) opcionalmente además funcionalizar el grupo amino del compuesto de la fórmula (I);

e) recuperar el compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

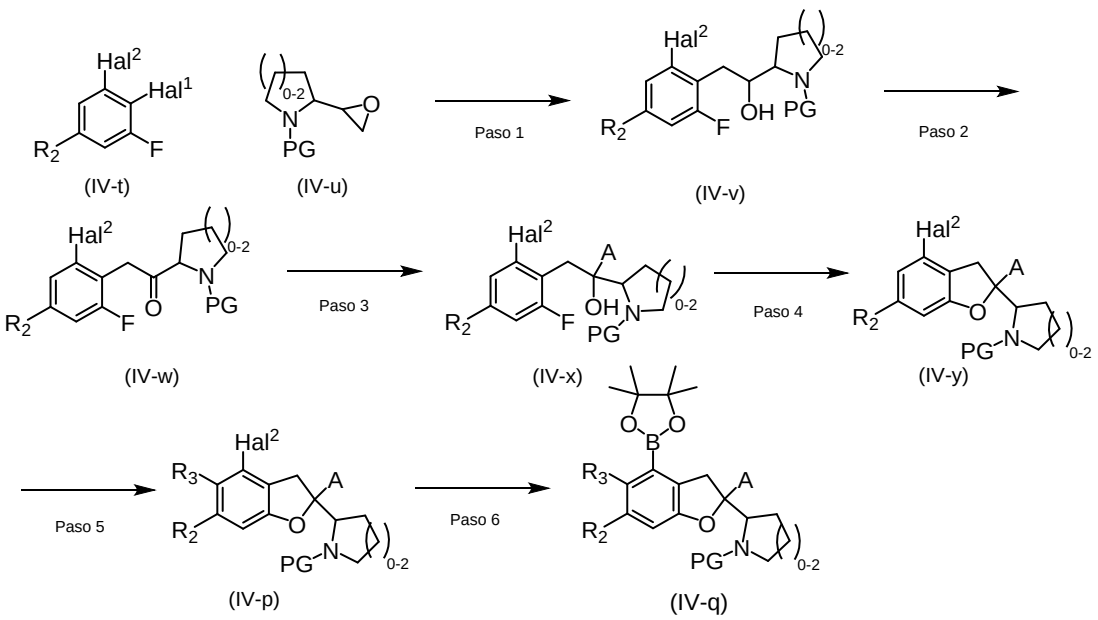
En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV-v), o una sal del mismo, que comprende los pasos de (i) tratar un compuesto de la fórmula (IV-t) con un reactivo organometálico y (ii) hacer reaccionar la mezcla resultante con un epóxido de la fórmula (IV-u)



,

en donde R_2 ha sido definido en la presente; PG es un grupo protector de nitrógeno; cuando Hal^1 es I, Hal^2 es Cl o Br y cuando Hal^2 es Cl, Hal^1 es Br o I.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV-q) a partir de un compuesto de la fórmula (IV-v) y un compuesto de la fórmula (IV-u) de acuerdo con el esquema sintético a continuación:



en donde R_2, PG, Hal^1 y Hal^2 son tal cual se definen en la presente y R_3 es cloro.

La invención incluye además toda variante de los procesos de la presente, en los que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se ejecutan los pasos restantes, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en los que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula (V), (IV), (III) y (II) según lo definido en la presente resultan de utilidad en la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I). Así, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (V), (IV), (III) o (II) o sales del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (V), (IV), (III) o (II) o sales del mismo en la elaboración de un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, como los descriptos en la presente. A los fines de la presente invención, salvo indicación en contrario, los solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración específicas tales como administración oral, administración parenteral, administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluidas, entre otras, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tal como la esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponadores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, *por ejemplo*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;

c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;

d) desintegrantes, *por ejemplo*, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son cápsulas que comprenden solo el ingrediente activo.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con una película o recubiertos entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires, soluciones o dispersiones sólidas. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a un ritmo controlado y predeterminado durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para administración mediante aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aerosoles solares y similares. Por ello, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

De acuerdo con la presente la aplicación tópica también puede hacer referencia a una inhalación o una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol desde un recipiente, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizados, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de YAP/TAZ-TEAD, por ejemplo, propiedades inhibidoras de YAP/TAZ-TEAD, por ejemplo, según lo indicado en las pruebas *in vitro* conforme los ejemplos, y por lo tanto están indicados para terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramientas.

Enfermedades y Trastornos y Métodos de Uso

Los compuestos de la invención particularmente interesantes tienen buena potencia en los ensayos biológicos aquí descriptos. En otro aspecto, deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, el fármaco candidato ideal estará en una forma estable, no higroscópica y de fácil formulación.

En relación con su actividad de inhibidores de la PPI de YAP/TAZ-TEAD, los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de afecciones que están mediadas por amplificaciones de YAP o TAZ, y/o la vía Hippo desregulada y/o una actividad elevada de YAP/TEAD o TAZ/TEAD, como el cáncer, y/o que responden (es

decir, en especial de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de la interacción YAP/TAZ-TEAD, más aún una enfermedad o trastorno mencionado seguidamente.

Los compuestos de la invención pueden resultar de utilidad en el tratamiento de un cáncer o un tumor. En particular, los compuestos de la invención pueden resultar de utilidad en el tratamiento de un cáncer o un tumor el cual se selecciona entre mesotelioma (incluyendo mesotelioma pleural, mesotelioma pleural maligno, mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericárdico y mesotelioma de la túnica vaginal), carcinoma (incluyendo carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago, carcinoma urotelial de vejiga y carcinoma de células escamosas de la piel), poroma (poroma benigno), porocarcinoma (incluido el porocarcinoma maligno), ependimoma supratentorial (incluido ependimoma supratentorial infantil), hemangioendotelioma epitelioide (EHE), tumor ependimario, un tumor sólido, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer colorrectal (incluido el carcinoma colorrectal), melanoma, cáncer de páncreas (incluyendo adenocarcinoma de páncreas), cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de hígado (incluyendo carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hepatoblastoma), neuroblastoma, Schwannoma, cáncer de riñón, sarcoma (incluido rabdomiosarcoma, rabdomiosarcoma embrionario (ERMS), osteosarcoma, sarcomas pleomórficos indiferenciados (UPS), sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos y sarcoma de tejidos blandos raros), cáncer de hueso, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioma, meningioma y cáncer de cabeza y cuello (incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello).

Los compuestos de la invención también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP.

Los compuestos de la invención también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por una interacción YAP/TAZ-TEAD desregulada.

Los compuestos de la invención también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la amplificación de YAP.

Los compuestos de la invención también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de un tumor o cáncer, el cáncer o tumor es un cáncer o un tumor que alberga (i) una o más fusiones de YAP/TAZ; (ii) una o más mutaciones o deleciones que truncan NF2/LATS1/LATS2; y/o (iii) una o más fusiones YAP/TAZ funcionales.

Los compuestos de la invención también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de un cáncer con mutación de NF2, particularmente NSCLC con mutación de NF2.

Cualquier expresión positiva en YAP como según lo descripto puede evaluarse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo, inmunohistoquímica, qRT-PCR, RNASeq o métodos similares.

Así, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una forma de realización preferida, la terapia se selecciona entre una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de la interacción de YAP/TAZ-TEAD. En una forma de realización de mayor preferencia, la enfermedad se selecciona de la lista precedente, convenientemente mesotelioma pleural maligno.

Así, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. En una forma de realización preferida, la terapia está destinada a una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de la interacción de YAP/TAZ-TEAD. En una forma de realización de mayor preferencia, la enfermedad se selecciona de la lista precedente, convenientemente mesotelioma pleural maligno.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad que se trata mediante la inhibición de la interacción de YAP/TAZ-TEAD en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto. En una forma de realización preferida, la enfermedad se selecciona de la lista precedente, convenientemente mesotelioma pleural maligno.

Así, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento. En una forma de realización preferida, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de la interacción de YAP/TAZ-TEAD. En una forma de realización de mayor preferencia, la enfermedad se selecciona de la lista precedente, convenientemente mesotelioma pleural maligno.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-

4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento

de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de mesotelioma pleural maligno. En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de YAP o TAZ y/o la amplificación de YAP o TAZ y/o la amplificación de TEAD y/o la (hiper)activación de YAP/TAZ-TEAD.

Dosificación

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de uno o más ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición

farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad bajo tratamiento o la gravedad de los mismos. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria podrá determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables mediante pruebas *in vitro* e *in vivo* convenientemente en mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía enteral, parenteral, convenientemente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede oscilar según la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada por los métodos *in vitro* descriptos en los Ejemplos.

Terapia de Combinación

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después, de otro u otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma u otra vía de administración, o junto en la misma composición farmacéutica con los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención. Así, en una forma de realización, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en forma de kit.

En ciertos casos, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes

antinauseosos (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.

Los agentes anticancerígenos de particular interés para las combinaciones con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de B-RAF; inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK); inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); inhibidores de una molécula de punto de control inmunológico (por ejemplo, uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar juntos o separados en combinación con otro tratamiento para el cáncer, particularmente el mesotelioma pleural maligno, como cirugía, quimioterapia (con, entre otros, cisplatino, carboplatino, alimta (pemetrexed), gemcitabina y doxorrubicina) y radiación. Por ejemplo, la terapia de combinación con uno o más de los agentes seleccionados entre pemetrexed, cisplatino, bevacizumab, nivoluab, gemcitabina, vinorelbina, nivolumab e ipilimumab puede ser particularmente útil, en especial para el tratamiento del mesotelioma pleural (particularmente mesotelioma pleural maligno).

Algunos pacientes experimentan reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/u otro u otros agentes contra el cáncer durante o luego de la administración; por lo tanto, a menudo se administran agentes antialérgicos para minimizar el riesgo de una reacción alérgica. Los agentes antialérgicos adecuados incluyen corticosteroides, antihistamínicos y broncodilatadores.

Algunos pacientes experimentan náuseas durante y después de la administración del compuesto de la presente invención y/u otro u otros agentes contra el cáncer; por lo tanto, se utilizan antieméticos para prevenir las náuseas (parte superior del estómago) y los vómitos.

A menudo se prescriben medicamentos para aliviar el dolor experimentado durante el período de tratamiento para que el paciente se sienta más cómodo.

En un esfuerzo por proteger las células normales de la toxicidad del tratamiento y limitar las toxicidades orgánicas, se pueden usar agentes citoprotectores (tales como neuroprotectores, eliminadores de radicales libres, cardioprotectores, neutralizadores de extravasación de antraciclinas, nutrientes y similares) como terapia adjunta.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, según se ha descripto.

En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un blíster, como se suele utilizar para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para la administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se puede combinar en una terapia de combinación: (i) antes de la entrega del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el medicamento está preparado para su administración con otro agente terapéutico. La invención además proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD**,** en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención además proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención además proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención además proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención además proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención además proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención además proporciona el uso de

otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una forma de realización, el otro agente terapéutico se selecciona entre un agente contra el cáncer.

Preparación de los Compuestos

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención y no deben interpretarse en un sentido limitativo. Las temperaturas se expresan en grados centígrados. Salvo indicación en contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, generalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. La estereoquímica ha sido asignada por análisis estructural de rayos X de monocristal para varios intermedios y Ejemplos, según lo indicado a continuación, y por estructuras de cocristales de varios Ejemplos unidos al dominio de unión a YAP de TEAD3 o TEAD4. Todas las demás asignaciones estereoquímicas son por analogía y se basan en las afinidades relativas determinadas por el dominio de unión a YAP de TEAD, por ejemplo, la IC50 determinada en el ensayo YAP-TEAD TR-FRET para el diasteroisómero X resultó ser significativamente mayor que para el diaestereoisómero Y. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica tal como se ilustra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas:

Abreviatura	**Descripción**
ACN	Acetonitrilo
aq.	Acuoso
Ar	Argón
BPR	Contrapresión
Solución salina	Cloruro de sodio acuoso saturado
calcd	Calculado
CH2CL2	CH_2Cl_2
conc	Concentrado
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre

dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DEAD	Dietil azodicarboxilato
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropiletilamina, *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina
DMA	*N*,*N*-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6 o DMSO-d6	Hexadeuterodimetil sulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
ee	Exceso enantiomérico
ESI-MS	Espectroscopía de masas de ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et_2O	Éter dietílico
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HV	Alto vacío
IPA	2-Propanol
L/mL/µL	litro/mililitro/microlitro
LDA	Diisopropilamida de litio
LC-MS	cromatografía líquida y espectroscopia de masas
LHMDS	Hexametildisilazida de litio
M	Molar
mCPBA	ácido metacloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
min	Minutos
mp	punto de fusión
MW, mw	Microondas
m/z	relación masa a carga
NaOtBu	Terc-butóxido de sodio

NBS	N-Bromosuccinimida
n-Buli	n- butillitio
NEt_3, Et_3N	Trietilamina
NMP	*N*-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
1H-RMN, ^{1}H-RMN	^{1}H-Resonancia magnética nuclear
org.	Orgánico
PE	éter de petróleo
p-TsOH	ácido para-toluensulfónico
RM o rm	Mezcla de reacción
RP	Fase inversa
RT	Temperatura ambiente
sat	Saturado
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	2-Metoxi-2-metilpropano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t_R	Tiempo de retención (si no se indica, en minutos)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento

Condiciones generales:

Los espectros de masas fueron adquiridos en sistemas LC-MS que utilizan métodos de ionización por electropulverización con una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ, $[M+H]^+$ se refiere al ion molecular protonado de la especie química.

Los espectros de RMN se corrieron en espectrómetros Bruker Ultrashield™400 (400 MHz) y Bruker Ultrashield™600 (600 MHz), tanto con como sin trimetilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (valores d) se informan en ppm campo abajo del tetrametilsilano, el patrón de división de espectro se designa como singlete(s), doblete(d), triplete (t), cuarteto(q), multiplete, señales no resueltas o más superpuestas (m), señal amplia (br). Los disolventes se indican entre paréntesis.

Instrumentos

Microondas: Todas las reacciones en microondas se ejecutaron en un Biotage Initiator, irradiando a 0 - 400 W desde un magnetrón a 2,45 GHz con capacidad de procesamiento Robot Eight/Robot Sixty, salvo indicación en contrario.

Métodos de UPLC-MS: Usando Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

Método UPLC-MS 1: Instrumento UPLC-MS: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ; columna: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, temperatura de la columna: 60°C; eluyente: A: agua + 0,05% ácido fórmico + 3,75 mM acetato de amonio (pH 3,8), B: acetonitrilo + 0,04% ácido fórmico; velocidad de flujo: 1,0 mL/min; gradiente: 5 a 98% B en 1,40 min, 98% B durante 0,40 min.

Método UPLC-MS 2: Instrumento UPLC-MS: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ; columna: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 100 mm, temperatura de la columna: 60°C; eluyente: A: agua + 0,05% ácido fórmico + 3,75 mM acetato de amonio (pH 3,8), B: acetonitrilo + 0,04% ácido fórmico; velocidad de flujo: 0,8 mL/min; gradiente: 5 a 98% B en 9,40 min, 98% B durante 0,40 min.

Método UPLC-MS 3: Instrumento UPLC-MS: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ; columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, temperatura de la columna: 80°C; eluyente: A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% ácido fórmico + 3,75 mM acetato de amonio, B: isopropanol + 0,05% ácido fórmico; velocidad de flujo: 0,6 mL/min; gradiente: 1 a 98% B en 1,70 min, 98% B durante 0,10 min.

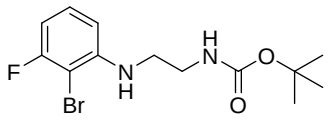
Método UPLC-MS 4: Instrumento UPLC-MS: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ; columna: CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 x 50 mm, temperatura de la columna: 80°C; eluyente: A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% ácido fórmico + 3,75 mM acetato de amonio, B: isopropanol + 0,05% ácido fórmico; velocidad de flujo: 1,0 mL/min; gradiente: 1 a 50% B en 1,40 min, 50 a 98% B en 0,30 min.

Método UPLC-MS 5: Instrumento UPLC-MS: Waters Acquity UPLC con detector Waters Q-TOF; columna: Waters BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 100 mm, temperatura de la columna: 40°C; eluyente: A: agua + 0,1% ácido fórmico, B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico; velocidad de flujo: 0,5 mL/min; gradiente: 5% B durante 0,5 min, 5 a 95% B en 5,5 min, 95% B durante 2,0 min, 95 a 5% B en 0,1 min, 5% B durante 1,9 min.

Intermedios

Intermedios para reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con bloques de construcción de boronato:

Síntesis de terc-butil (2-((2-bromo-3-fluorofenil)amino)etil)carbamato (N-I)

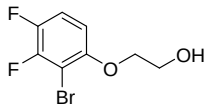


(N-I)

A RT se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (12,68 g, 59,8 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoroanilina (3,79 g, 20 mmol) y terc-butil (2-oxoetil)carbamato (3,65 g, 23 mmol) en DCM (30 mL) y se continuó agitando a RT durante 1 día. Se agregó DCM seguido por una

solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,30 g). UPLC-MS 1: m/z 333,1 $[M+H]^+$. t_R = 1,19 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,23 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,42 (m, 2H), 5,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,15 (dt, J = 16,8, 6,0 Hz, 4H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de 2-(2-bromo-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol (N-II)



(N-II)

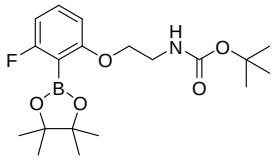
Paso 1: (2-(2-Bromo-3,4-difluorofenoxi)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (N-II-a)

Se agregaron K_2CO_3 (2,26 g, 16,3 mmol) y KI (0,135 g, 0,81 mmol) a una solución de 2-bromo-3,4-difluorofenol (CAS 1376335-05-5) (1,7 g, 8,13 mmol) y (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (CAS 86864-60-0) (1,946 g, 8,13 mmol) en DMF (27 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 3,5 h. Se agregaron más K_2CO_3 (2,25 g, 16,3 mmol) y KI (0,135 g, 0,81 mmol) y la agitación a 80°C continuó durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc. La capa acuosa fue extraída nuevamente con EtOAc, luego las capas orgánicas combinadas fueron secadas (cartucho separador de fases) y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,00 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 384,1/386,3 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,57 min.

Paso 4: 2-(2-Bromo-3,4-difluorofenoxi)etanol (N-II)

Se agregó TBAF trihidrato (515 mg, 1,63 mmol) a una solución de 2-(2-bromo-3,4-difluorofenoxi)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (N-II-a) (500 mg, 1,361 mmol) en THF (14 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título (344 mg) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (td, J = 4,9, 1,0 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,4 Hz, 2H).

Síntesis de terc-butil (2-(3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamato (N-III)



(N-III)

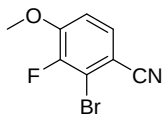
Paso 1: Terc-butil (2-(2-bromo-3-fluorofenoxi)etil)carbamato (N-III-a)

Se agregó terc-butil (2-bromoetil)carbamato (2,29 g, 10,2 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluorofenol (1,5 g, 7,9 mmol) y K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) en DMF (10 mL) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 18 h. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,6 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 334,0/336,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 min.

Paso 2: Terc-butil (2-(3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamato (N-III).

El aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,39 g, 0,48 mmol) se agregó a una suspensión agitada de terc-butil (2-(2-bromo-3-fluorofenoxi)etil)carbamato (N-III-a) (1,6 g, 4,8 mmol), bis(pinacolato) diboro (2,43 g, 9,6 mmol) y KOAc (1,41 g, 14,4 mmol) en dioxano (10 mL) a 100°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 5 h. Luego de la filtración por una almohadilla de Celite y la concentración bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (927 mg) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 382,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,32 min

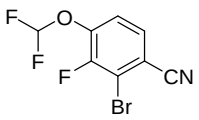
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV)



(N-IV)

A una solución agitada de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (4 g, 18,35 mmol) en MeOH (50 mL) bajo Ar se agregó metóxido de sodio (6,29 mL, 27,5 mmol, 25% en MeOH). Luego, la mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a RT. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía de fase normal (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener el compuesto del título (4,17 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,44 – 7,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V)



(N-V)

Paso 1: 2-Bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (N-V-a)

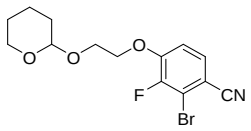
Bajo Ar se agregó NaH (3,48 g, 138 mmol, 95%) a una solución agitada de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (10 g, 45,9 mmol) y 2-hidroxietil metil sulfona (6,26 g, 50,5 mmol) en DMF (100 mL) a 0°C y se continuó agitando a RT durante otras 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con 0,1 N HCl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas

con 0,1 N HCl, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener el producto deseado (8,97 g). UPLC-MS 1: m/z 215,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

Paso 2: 2-Bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V)

A 0°C una solución de KOH (46,6 g, 831 mmol) en H_2O (150 mL) seguida por (bromodifluorometil) fosfonato (14,75 mL, 83 mmol) se agregó a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (N-V-a) (8,97 g, 41,5 mmol) en ACN (150 mL). La agitación a RT continuó durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (10,45 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,20 (m, 1H).

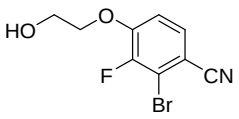
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI)



(N-VI)

A 0°C se agregó por porciones NaH (0,477 g, 11,9 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol (1,34 g, 9,17 mmol) en DMF (40 mL) bajo Ar. Luego de 5 minutos, se agregó 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (2 g, 9,17 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de NH_4Cl, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 2:1) para obtener el compuesto del título (1,93 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,87 – 7,74 (m, 1H), 7,53 – 7,29 (m, 1H), 4,73 – 4,57 (m, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,63 (m, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 1H), 1,88 – 1,24 (m, 6H).

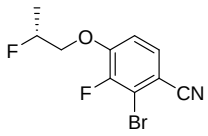
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (N-VII)



(N-VII)

Una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) (2,47 g, 7,2 mmol) y p-TsOH (0,55 g, 2,9 mmol) en EtOH (35 mL) fue agitada a RT durante 24 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el compuesto del título (1,48 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1 m/z 304,0 $[M+formato]^-$.

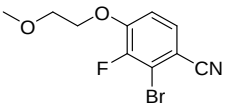
Síntesis de (R)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropoxi)benzonitrilo (N-VIII)



(N-VIII)

El compuesto del título fue sintetizado de la misma forma que 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) a partir de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo y (R)-2-fluoropropan-1-ol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,80 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 – 4,95 (m, 1H), 4,43 – 4,23 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 23,8, 6,6 Hz, 3H).

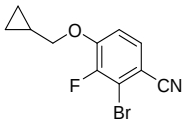
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX)



(N-IX)

Bajo una atmósfera de Ar se agregó sodio (79 mg, 3,44 mmol) a una solución agitada de 2-metoxietanol (10 mL). Transcurrida 1 hora a RT, se agregó 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (500 mg, 2,294 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 85% EtOAc) para obtener el producto deseado (593 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 – 7,70 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

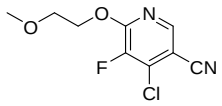
Síntesis de 2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-X)



(X)

Bajo Ar, se agregó NaH (0,413 g, 10,3 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de ciclopropil carbinol (0,744 g, 10,32 mmol) en THF (15 mL) a RT. La suspensión fue agitada a RT durante 1 h, luego se agregó 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (1,5 g, 6,88 mmol). La suspensión espesa resultante fue diluida en THF (10 mL) y agitada adicionalmente durante 1,5 h a RT. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto del título (1,6 g). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 – 1,21 (m, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,38 – 0,31 (m, 2H).

Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (N-XI)



(N-XI)

Paso 1: 4-Cloro-5,6-difluoronicotinamida (N-XI-a)

A RT se agregó DMF (2 mL) a una solución de ácido 4-cloro-5,6-difluoronicotínico (3,00 g, 15,55 mmol) en $SOCl_2$ (20 mL) y se continuó agitando a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo resultante fue suspendido en DCM (50 mL). Se agregaron NH_4Cl (0,914 g, 17,10 mmol) y NEt_3 (10,8 mL, 77,73 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante otras 3 h. Se agregaron una solución saturada de $NaHCO_3$ y NaCl y la mezcla fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,70 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS m/z 192,8 $[M+H]^+$.

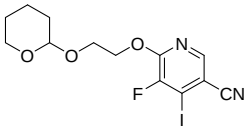
Paso 2: 4-Cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida (N-XI-b)

A 0°C se agregó NaH (0,21 g, 5,2 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a una solución agitada de 2-metoxietanol (0,41 mL, 5,2 mmol) en THF (30 mL). Luego de 5 minutos, se agregó 4-cloro-5,6-difluoronicotinamida (N-XI-a) (1,00 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 10 min. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 65% EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,80 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS m/z 248,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-Cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (N-XI)

Se agregó CuCl (0,016 g, 0,16 mmol) seguido por 2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(trimetilsilil)acetamida (3,851 g, 19,4 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida (N-XI-b) (1,60 g, 6,5 mmol) en tolueno (20 mL) y la mezcla de reacción resultante fue agitada a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,20 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,63 (d, J = 08 Hz, 1H), 4,60 – 4,57 (m, 2H), 3,72 – 3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). UPLC-MS m/z 230,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-fluoro-4-yodo-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII)



(N-XII)

Paso 1: 5-Bromo-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XII-a)

A 0°C se agregó NaH (0,21 g, 5,2 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a una solución agitada de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etan-1-ol (1,2 mL, 7,8 mmol) en THF (20 mL). Luego de 5 minutos se agregó 5-bromo-2,3-difluoropiridina (1,00 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 45 min. Se agregó una solución de NH_4Cl (50 mL) y la mezcla fue agitada durante 5 minutos antes de ser extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,00 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS m/z 322,2 $[M+H]^+$.

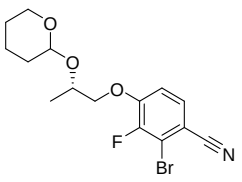
Paso 2: 5-Fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII-b)

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XII-a) (0,50 g, 1,6 mmol), cianuro de zinc (0,36 g, 3,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,180 g, 0,16 mmol) en DMF (8 mL) fue calentada a 100°C bajo irradiación con microondas durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 14% EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,35 g) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,64 (m, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 2H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,49 – 1,44 (m, 4H).

Paso 3: 5-Fluoro-4-yodo-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII)

A -78°C se agregó LDA (4,0 mL, 7,90 mmol) por goteo a una solución agitada de 5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII-b) (0,70 g, 2,6 mmol) en THF (20 mL). Transcurridos 10 minutos a -78°C se agregó I_2 (0,67 g, 5,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a RT y se agitó durante otras 16 h. Se agregó agua helada y la mezcla fue agitada durante 5 minutos antes de ser extraída con EtOAc, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 14% EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,70 g) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (s, 1H), 4,65 – 4,63 (m, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 2H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,45 – 3,41 (m, 1H), 1,69 – 1,51 (m, 2H), 1,46 – 1,44 (m, 4H).

Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII)



(N-XIII)

Paso 1: (2S)-etil 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato (N-XIII-a)

Bajo Ar se agregaron 3,4-dihidro-2H-piran (13,16 mL, 144 mmol) y piridinio tolueno-4-sulfonato (1,064 g, 4,23 mmol) a una solución agitada de (-)-etil L-lactato (9,67 mL, 85 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C. La agitación a RT continuó durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con agua, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (16,3 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,71 – 4,65 (m, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 3,83 – 3,64 (m, 2H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 1,76 – 1,54 (m, 5H), 1,52 – 1,34 (m, 9H), 1,32 – 1,28 (m, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 6H)

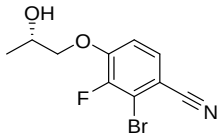
Paso 2: (2S)-2-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (N-XIII-b)

A 0°C se agregó hidruro de aluminio litio (23,03 mL, 81 mmol, 18% en tolueno) por goteo durante 6 min a una solución de (2S)-etil 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato (N-XIII-a) (16,3 g, 81 mmol) en Et_2O (800 mL). La mezcla de reacción resultante fue agitada a 0°C durante 1,5 h antes de ser cuidadosamente apagada con una solución saturada de NH_4Cl. El precipitado fue filtrado y el licor madre fue extraído con Et_2O. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (10,12 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,49 – 3,19 (m, 6H), 1,80 – 1,54 (m, 4H), 1,52 – 1,36 (m, 8H), 1,10 – 0,99 (m, 6H).

Paso 3: 2-Bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII)

A 0°C se agregó NaH (2,03 g, 50,7 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones durante 4 min a una solución agitada de (2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (N-XIII-b) (7,50 g, 46,8 mmol) en DMF (140 mL). Luego, se agregó 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (8,50 g, 39,0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 2:1) para obtener el producto del título (14,68 g). UPLC-MS 1: m/z 375,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,22 min.

Síntesis de (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XIV)

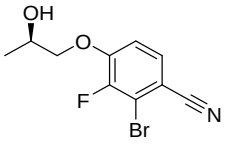


(N-XIV)

Se agregó p-TsOH (158 mg, 0,83 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII) (746 mg, 2,08 mmol) en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción resultante fue agitada a RT durante 16 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ a lo que siguió la extracción con EtOAc. Los extractos

orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ y secados sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título (528 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 317,9 $[M+formato]^-$, t_R = 0,84 min.

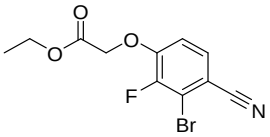
Síntesis de (R)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XV)



(N-XV)

El compuesto del título fue sintetizado de la misma forma que (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XIV) a partir de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo y (+)-etil-D-lactato. UPLC-MS 1: m/z 318,1 $[M+formato]^-$, t_R = 0,87 min.

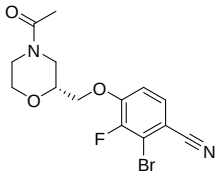
Síntesis de etil 2-(3-bromo-4-ciano-2-fluorofenoxi)acetato (N-XVI)



(N-XVI)

Una solución de etil-2-hidroxiacetato (215 mg, 2,1 mmol) y KOtBu (170 mg, 1,5 mmol) en THF (5 mL) fue lentamente agregada a una solución de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (300 mg, 1-4 mmol) en THF (5 mL) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a RT y se agitó durante otros 40 min. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue tratado con una solución saturada de NH_4Cl a lo que siguió la extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. La purificación del producto crudo por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) dio como resultado el compuesto del título (280 mg) como un polvo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

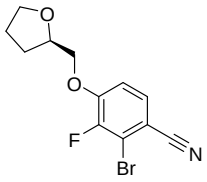
Síntesis de (R)-4-((4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)-2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (N-XVII)



(N-XVII)

El compuesto del título fue sintetizado de la misma forma que etil 2-(3-bromo-4-ciano-2-fluorofenoxi)acetato (N-XVI) a partir de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo y (R)-morfolin-2-ilmetanol (CAS 1664380-75-9). UPLC-MS 1: m/z 357,1/359,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min

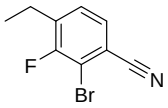
Síntesis de (R)-2-bromo-3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (N-XVIII)



(N-XVIII)

Una solución conteniendo (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (211 mg, 2,06 mmol) y KOtBu (170 mg, 1,51 mmol) en THF (2,5 mL) fue agregada por goteo a una solución agitada de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (300 mg, 1,37 mmol) en THF (7,5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción luego fue particionada entre EtOAc y una solución de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/ciclohexano, gradiente: 0% a 33% EtOAc) para obtener el producto deseado (330 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 1H).

Síntesis de 2-bromo-4-etil-3-fluorobenzonitrilo (N-XIX)



(N-XIX)

Paso 1: 3-Fluoro-4-vinilbenzonitrilo (N-XIX-a)

A una solución agitada de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 32,26 mmol) en dioxano/agua (20 mL, 3:1) se agregaron complejo de ácido vinilborónico - piridina (600 mg, 2,50 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (128 mg, 0,25 mmol) y K_2CO_3 (1,04 g, 7,50 mmol) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1 h y luego enfriada a RT. La mezcla de reacción fue particionada entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de $NaHCO_3$, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 8% EtOAc) para obtener el producto deseado (616 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,93 – 7,75 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,8, 11,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H).

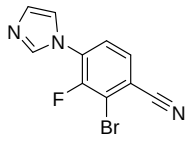
Paso 2: 4-Etil-3-fluorobenzonitrilo (N-XIX-b)

Una solución de 3-fluoro-4-vinilbenzonitrilo (N-XIX-a) (200 mg, 1,40 mmol) en THF (10 mL) fue tratada con Pd/C 10%(145 mg) e hidrogenada a una sobrepresión de 0,1 bar en un matraz agitado a RT durante 10 min. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (169 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Paso 3: 2-Bromo-4-etil-3-fluorobenzonitrilo (N-XIX)

LDA a -78°C (0,608 mL, 1,217 mmol, 2 M en THF/heptano/etilbenceno) se agregó a una solución agitada de 4-etil-3-fluorobenzonitrilo (N-XIX-b) (165 mg, 1,10 mmol) en THF (10 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -78°C antes de agregar 1,2-dibromotetracloroetano (720 mg, 2,21 mmol). Se continuó agitando a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 7% EtOAc) para obtener el compuesto del título (206 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 2,72 (qd, J = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

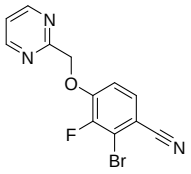
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)benzonitrilo (N-XX)



(N-XX)

Una solución de imidazol (94 mg, 1,37 mmol) en THF (2 mL) fue tratada con NaH sólido (34 mg, 1,38 mmol, 95%) y la suspensión resultante fue agitada a RT durante 30 min. Luego, una solución de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (200 mg, 0,92 mmol) en THF (4 mL) fue lentamente agregada y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 3% MeOH) para obtener el compuesto del título (121 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 266,0/268,0 $[M+H]^+$; t_R = 0,71 min.

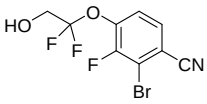
Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (N-XXI)



(N-XXI)

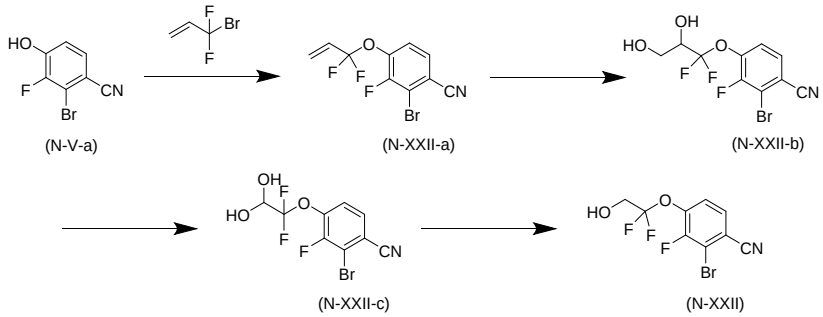
Una solución de pirimidin-2-ilmetanol (227 mg, 2,06 mmol) en THF (2,5 mL) fue tratada con KOtBu sólido (170 mg, 1,51 mmol) y la suspensión resultante fue agitada a RT durante 30 min. Luego, esta mezcla fue agregada a una solución de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (300 mg, 1,38 mmol) en THF (7,5 mL) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h antes de ser apagada con una solución de ácido cítrico. El sólido formado fue recolectado por filtración para obtener el compuesto del título (350 mg). UPLC-MS 1: m/z 308,0 $[M+H]^+$; t_R = 0,87 min.

Síntesis de 2-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII)



(N-XXII)

Esquema de Reacción N-XXII:



(N-V-a) (N-XXII-a) (N-XXII-b) (N-XXII-c) (N-XXII)

Paso 1: 2-Bromo-4-((1,1-difluoroalil)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-a)

A una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (N-V-a) (1,4 g, 6,42 mmol) en THF (50 mL) se agregaron NaH (0,257 g, 6,42 mmol, 60%), $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0,06 mmol), trifenilfosfina (67 mg, 0,26 mmol) y 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (1,0 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,3 g). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,33 (dq, J = 17,7, 8,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,9 Hz, 1H).

Paso 2: 2-Bromo-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-b)

A una suspensión de 2-bromo-4-((1,1-difluoroalil)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-a) (0,7 g, 2,40 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (5 mL) se agregaron tetróxido de osmio (0,3 mL, 0,048 mmol, 4% en agua) y N-metilmorfolina-N-óxido (0,3 g, 2,64 mmol) a RT. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 3 días. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por

cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 20 a 90% EtOAc) para obtener el compuesto del título (590 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (ddt, J = 13,6, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,72 (dt, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 11,5, 7,3, 3,8 Hz, 1H).

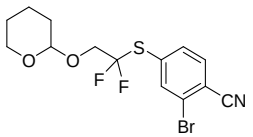
Paso 3 : 2-Bromo-4-(1,1-difluoro-2,2-dihidroxietoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-c)

A RT se agregó periodato de sodio (2,95 g, 13,8 mmol) a una suspensión de 2-bromo-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-b) (0,45 g, 1,38 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 días. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS 1: t_R = 0,75 min.

Paso 4 : 2-Bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII)

A RT se agregó $NaBH_4$ (546 mg, 14,4 mmol) a una solución de 2-bromo-4-(1,1-difluoro-2,2-dihidroxietoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII-c) (450 mg, 1,44 mmol) en THF (14,4 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 20 a 80% EtOAc) para obtener el compuesto del título (130 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,48 (m, 1H), 6,06 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (td, J = 10,4, 6,7 Hz, 2H).

Síntesis de 2-bromo-4-((1,1-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)tio)benzonitrilo (N-XXIII)



(N-XXIII)

Paso 1: 2-Bromo-4-mercaptobenzonitrilo (N-XXIII-a)

Una solución de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 25,0 mmol) en DMF (25 mL) fue tratada con Na_2S (2,14 g, 27,5 mmol) y agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C, apagada con 1 N NaOH y extraída con DCM. La capa acuosa fue acidificada con 6 N HCl y retro extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo resultante fue disuelto en 10 % HCl (100 mL), enfriado a 0°C y se agregó polvo de zinc (10 g). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h, luego diluida con EtOAc (250 mL) y agitada durante 30 minutos más. La capa orgánica separada fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y

concentrada para obtener el compuesto del título (2,5 g) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS m/z 214,1 $[M+H]^+$.

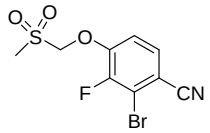
Paso 2: 2-Bromo-4-((1,1-difluoro-2-hidroxietil)tio)benzonitrilo (N-XXIII-b)

A una solución agitada de 2-bromo-4-mercaptobenzonitrilo (N-XXIII-a) (0,2 g, 0,94 mmol) en DMSO (5 mL) a 0°C se agregó por porciones NaH (0,040 g, 0935 mmol, 60% en aceite mineral). La suspensión fue agitada durante 30 min antes de incorporar 2-bromo-2,2-difluoroacetato (0,208 g, 1,03 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h, luego apagada con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El material crudo (0,17 g) luego fue disuelto en MeOH (11 mL). Se agregó borohidruro de sodio (0,038 g, 1,012 mmol) en porciones a RT. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min, luego apagada con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (0,16 g) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: 2-Bromo-4-((1,1-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)tio)benzonitrilo (N-XXIII)

A una solución de 2-bromo-4-((1,1-difluoro-2-hidroxietil)tio)benzonitrilo crudo (N-XXIII-b) (0,16 g, 0,55 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron en forma sucesiva a 0°C 3,4-dihidro-2H-piran (0,092 g, 1,09 mmol) y piridinio p-toluenosulfonato (0,007 g, 0,027 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h, luego apagada con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 85:15) para obtener el compuesto del título (0,13 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (br. s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 5H).

Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-((metilsulfonil)metoxi)benzonitrilo (N-XXIV)

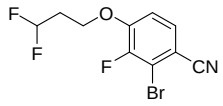


(N-XXIV)

Bajo Ar, se agregó NaH (46 mg, 1,83 mmol, 95%) a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (N-V-a) (283 mg, 1,31 mmol) en DMF (2,2 mL). La suspensión fue agitada a RT durante 30 min, luego se agregó (clorometil)(metil)sulfano (132 µl, 1,572 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue disuelto en DCM (2,2 mL). A 0°C se agregó mCPBA (734 mg, 3,28 mmol, 77%). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Para completar la reacción, se agregó más mCPBA (734 mg, 3,28 mmol, 77%) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó agua y el pH se ajustó a 6-7 con 1 N NaOH. La mezcla de reacción

fue extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (cartucho separador de fases) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (240 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,09 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 352,1/354,1 [M+formato]$^-$, t_R = 0,79 min.

Síntesis de 2-bromo-4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXV)



(N-XXV)

Paso 1: 2-Bromo-4-(3,3-dietoxipropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXV-a)

A 0°C una solución de KOtBu (260 mg, 2,32 mmol) en THF fue agregada por goteo a una solución de 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo (460 mg, 2,110 mmol) y 3,3-dietoxipropan-1-ol (0,85 mL, 5,4 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min, luego diluida con EtOAc. La fase orgánica fue sucesivamente lavada con una solución saturada de NH_4Cl, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ anhidro y concentrada para obtener el compuesto del título que se usó como material crudo en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS 1: m/z 390,2/392,2 [M+formato]$^-$, t_R = 1,21 min.

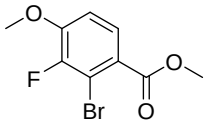
Paso 2: 2-Bromo-3-fluoro-4-(3-oxopropoxi)benzonitrilo (N-XXV-b)

El material crudo N-XXV-a (700 mg) del paso previo fue tratado con una mezcla de HCl (5 mL, 4 N en dioxano) y agua (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 6 h. Se agregó DCM y la capa orgánica fue lavada con 1 N HCl y solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhidro y concentrada para obtener el compuesto del título que se usó como material crudo en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS 1: t_R = 0,87/0,90 min.

Paso 3: 2-Bromo-4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXV)

A una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-(3-oxopropoxi)benzonitrilo crudo (N-XXV-b) del paso previo (500 mg, 1,84 mmol) en DCM (4 mL) se agregó por goteo a 0°C trifluoruro de dietilamino azufre (0,36 mL, 2,8 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. Se agregaron DCM y agua, la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 10% a 70% EtOAc) para obtener el compuesto del título (50 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (tt, J = 56,3, 4,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 2H).

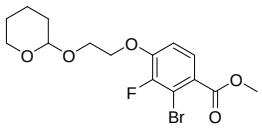
Síntesis de metil 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzoato (N-XXVI)



(N-XXVI)

A RT se agregó DBU (0,50 mL, 3,3 mmol) a una solución de metil 2-bromo-3,4-difluorobenzoato (550 mg, 2,2 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 50°C durante 22 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (390 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 263,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 min.

Síntesis de metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII)



(N-XXVII)

Paso 1: Metil 2-bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzoato (N-XXVII-a)

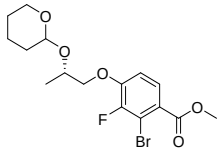
A 0°C una solución de 2-(metilsulfonil)etanol (59,7 g, 482,1 mmol) en DMF (100 mL) fue agregada por goteo a una suspensión agitada de NaH (35,2 g, 876 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF (800 mL). Transcurridos 15 minutos, se agregó por goteo una solución de metil 2-bromo-3,4-difluorobenzoato (110 g, 438,2 mmol) en DMF (100 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,17 (s, 1H), 2,00 (dd, *J* = 8,68, 1,80 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,60 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Paso 2: Metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII)

A 0°C se agregó trifenilfosfina (63,4 g, 241,9 mmol) seguida por una solución de DIAD (48,8 g, 241,9 mol) en THF (100 mL) por goteo a una solución agitada de metil 2-bromo-3-fluoro-4-hidroxibenzoato (N-XXVII-a) (50 g, 201,6 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (32,4 g, 221,7 mmol) en THF (500 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El residuo resultante fue triturado en PE/EtOAc (95:5), el licor madre fue concentrado y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H),

3,97-3,92 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,43 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 4H).

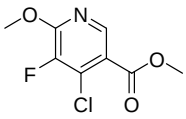
Síntesis de metil 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato (N-XXVIII)



(N-XXVIII)

A 0°C se agregó NaH (0,704 g, 17,6 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a una solución agitada de (2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (N-XIII-b) (2,60 g, 16,25 mmol) en DMF (50 mL). Luego, se agregó metil 2-bromo-3,4-difluorobenzoato (3,4 g, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Las fases orgánicas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 2:1) para obtener el compuesto del título (3,27 g) como un aceite beige. UPLC-MS 1: m/z 408,2/410,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,24 min.

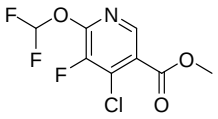
Síntesis de metil 4-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato (N-XXIX)



(N-XXIX)

Se agregó H_2SO_4 concentrado (0,551 mL, 10,33 mmol) a una solución agitada de ácido 4-cloro-5,6-difluoronicotínico (200 mg, 1,033 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (143 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 220,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,02 min.

Síntesis de metil 4-cloro-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinato (N-XXX)



(N-XXX)

<u>Paso 1:</u> Metil 4-cloro-5,6-difluoronicotinato (N-XXX-a)

A RT se agregó lentamente TMS-diazometano (11,37 mL, 22,7 mmol, 2M en Et_2O) a una solución de ácido 4-cloro-5,6-difluoronicotínico (4,00 g, 20,7 mmol) en MeOH (69 mL). Durante las siguientes 24 horas se agregó más TMS-diazometano (en total: 34,2 mL, 68,3 mmol, 2 M en Et_2O) en 4 porciones hasta que el material de partida se había consumido por completo. Se agregó agua y los disolventes orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue extraído con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (3,92 g) como un aceite amarillo claro. UPLC-MS 1: m/z 208,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min.

Paso 2: Metil 4-cloro-5-fluoro-6-hidroxinicotinato (N-XXX-b)

A 0°C se agregó NaH (1,36 g, 34 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de metil 4-cloro-5,6-difluoronicotinato (N-XXX-a) (2,90 g, 11,3 mmol) y 2-(metilsulfonil)etanol (1,55 g, 12,45 mmol) en DMF (49 mL) y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 min. Se agregó agua y el pH se ajustó a ca 5 usando 1 N HCl. Los disolventes orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. Se agregó más agua y la mezcla fue filtrada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para obtener el compuesto del título (2,50 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 204,0 $[M-H]^-$, t_R = 0,57 min.

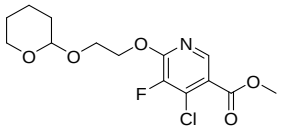
Paso 3: ácido 4-cloro-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotínico (N-XXX-c)

A 0°C se agregó una solución de KOH (1,82 g, 32,3 mmol) en agua (6 mL) seguida por (bromodifluorometil) fosfonato (0,58 mL, 3,2 mmol) a una solución agitada de metil 4-cloro-5-fluoro-6-hidroxinicotinato (N-XXX-b) (350 mg) en ACN (6 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h. El pH de la mezcla de reacción fue ajustado a 3 mediante la adición de 2 N HCl y los disolventes orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. Se agregó MeOH y los sólidos fueron eliminados por filtración. La fase orgánica fue concentrada para obtener el compuesto del título (170 mg). UPLC-MS 1: m/z 240,1 $[M-H]^-$, t_R = 0,66 min.

Paso 4: Metil 4-cloro-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinato (N-XXX)

Se agregó cloruro de tionilo (0,077 mL, 1,06 mmol) seguido por una gota de DMF a una solución de ácido 4-cloro-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotínico (N-XXX-c) (170 mg, 0,70 mmol) en DCM (4,7 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 45 min. Se agregó más cloruro de tionilo (0,205 mL, 2,8 mmol) y se continuó agitando durante 15 min. Luego, se agregó MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y los disolventes orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue extraído con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (102 mg). UPLC-MS 1: producto no ionizable, t_R = 1,05 min.

Síntesis de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI)

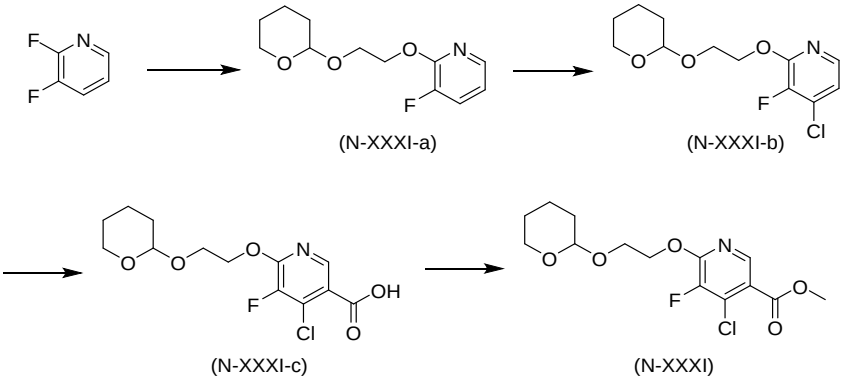


(N-XXXI)

A 0°C se agregó NaH (0,31 g, 7,7 mmol) en porciones a una solución agitada de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etan-1-ol (0,78 mL, 7,7 mmol) en THF (10 mL). Luego de 5 minutos, se agregó metil 4-cloro-5,6-difluoronicotinato (N-XXX-a) (1,60 g, 7,7 mmol) y se continuó agitando durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,20 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,66 – 4,65 (m, 1H), 4,64 – 4,58 (m, 2H), 3,98 – 3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,44 – 3,42 (m, 1H), 1,66 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,45 (m, 4H).

Síntesis alternativa de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI):

Esquema de reacción N-XXXI:



(N-XXXI-a) (N-XXXI-b)

(N-XXXI-c) (N-XXXI)

Paso 1: 3-Fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XXXi-a)

Un reactor fue cargado con *t*-BuOK (7,80 kg, 69,51 mol) y THF (20 L), la mezcla fue enfriada a -5-0 °C. Se agregó 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etan-1-ol (6,60 kg, 45,15 mol) por goteo durante 1 h. y la mezcla resultante fue agitada durante 1 h a -5-0 °C. Se agregó por goteo 2,3-difluoropiridina (4,0 kg, 34,76 mol). La mezcla fue agitada durante otros 30 min, apagada con agua (20 L) y extraída con etil acetato (2 x 20 L). La fase orgánica fue lavada con solución salina (20 L), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/etil acetato 10:1) para obtener el compuesto del título (7,46 kg) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 10,3, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 8,0, 5,0, 3,2 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{12}H_{17}FNO_3$ $[M+H]^+$ 242,1187, encontrado 242,1182.

Paso 2: 4-Cloro-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XXXI-b)

Un reactor fue cargado con el compuesto 3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XXXi-a) (3,60 kg, 14,92 mol) y THF (18 L). La solución fue enfriada a -78 °C. Se agregó *n*-BuLi (7,79 L, 19,40 mol, 2,5 M en hexanos) por goteo y la reacción fue agitada durante 4 h a -78 °C. Se agregó C_2Cl_6 (4,59 kg, 19,40 mol) a -78 °C. La mezcla fue agitada durante 30 min, apagada mediante la adición de agua (18 L), agitada durante otras 2 horas y extraída con etil acetato (2 x 18 L). La fase orgánica fue lavada con solución salina (18 L), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/etil acetato 10:1) para obtener el compuesto del título (3,74 kg) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J* = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,4, 4,4 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (dt, *J* = 6,0, 3,7 Hz, 2H), 4,08 (ddd, *J* = 11,5, 5,6, 3,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,52 (ddd, *J* = 10,6, 6,0, 4,2 Hz, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{12}H_{15}ClFNNaO_3$ $[M+Na]^+$ 298,0617, encontrado 298,0657.

Paso 3: Ácido 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico (N-XXXI-c)

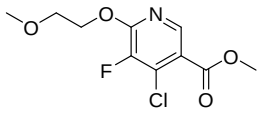
Un reactor fue cargado con diisopropilamina (1,91 kg, 18,88 mol) y THF (20 L). Se agregó *n*-BuLi (7,56 L, 18,88 mol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C. La mezcla fue agitada durante 30 min y se agregó 4-cloro-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (N-XXXI-b) (4,00 kg, 14,51mol) por goteo. La reacción fue agitada durante 3 h y vertida en hielo seco (12,8 kg). La mezcla fue agitada durante 2 h. Se agregó agua (16 L) y la mezcla fue extraída con MTBE (20 L). La fase orgánica fue lavada con solución salina (4 L), luego las fases acuosas combinadas se agregaron a una mezcla de etil acetato (40 L) y solución de ácido cítrico (3,77 kg de ácido cítrico disuelto en 22 L de agua). La mezcla fue agitada durante 30 min y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (40 L). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (16 L), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (3,68 kg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 4,77 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,68 (ddd, *J* = 5,9, 4,0, 1,8 Hz, 2H), 4,11 (ddd, *J* = 11,6, 5,4, 4,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{13}H_{14}ClFNO_5$ $[M-H]^-$ 318,0550, encontrado 318,0482.

Paso 4: 4-Cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI)

A una solución de ácido 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico (N-XXXI-c) (4,00 kg, 12,5 mol) en DMF (20 L) se agregaron K_2CO_3 (4,32 kg, 31,3 mol) y MeI (2,67 kg, 18,8 mol). La mezcla fue agitada durante la noche a RT. Se agregaron MTBE (40 L) y agua (40 L). La mezcla fue agitada durante 10 min y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con agua (40 L) dos veces, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por agitación con n-heptano (4 L) para obtener el compuesto del título (3,37 kg) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 2,9, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 2H), 3,46 –

3,38 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{14}H_{18}ClFNO_5$ $[M+H]^+$ 334,0852, encontrado 334,0823.

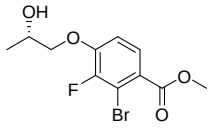
Síntesis de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato (N-XXXII)



(N-XXXII)

A 0°C se agregó DEAD (2,54 g, 14,598 mmol) a una solución agitada de metil 4-cloro-5-fluoro-6-hidroxinicotinato (N-XXX-b) (2,0 g, 9,7 mmol), 2-metoxietan-1-ol (815 mg, 1,07 mmol) y trifenilfosfina (3,31 g, 12,7 mmol) en THF (40 mL) y se continuó agitando a esta temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 10% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (3,0 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,54 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). (UPLC-MS m/z 264,3 $[M+H]^+$.

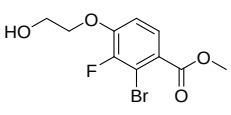
Síntesis de metil (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzoato (N-XXXIII)



(N-XXXIII)

Se agregó p-toluenosulfonato de piridinio (10,28 g, 40,9 mmol) a una solución de metil 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato (N-XXVIII) (8,0 g, 20,45 mmol) en EtOH (124 mL) y se continuó agitando a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente: 5 a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (5,50 g). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,15 (d, J = 5-0 Hz, 3H).

Síntesis de metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoato (N-XXXIV)

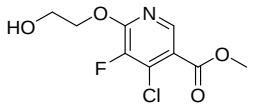


(N-XXXIV)

Una solución de metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII) (1,00 g, 2,65 mmol) en HCl (6,63 mL, 26,5 mmol, 4 M en dioxano) fue agitada a RT durante

1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente: 0 a 84% EtOAc) para obtener el compuesto del título (694 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H).

Síntesis de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato (N-XXXV)

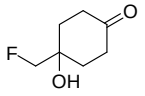


(N-XXXV)

Bajo Ar se agregó piridinio p-toluenosulfonato (11,52 g, 45,8 mmol) a una solución de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) (7,65 g, 22,9 mmol) en EtOH (150 mL) y se continuó agitando a RT durante 16 h a RT. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente: 0 a 76% EtOAc) para obtener el compuesto del título (4,91 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (q, J = 5,3 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 250,3 $[M-H]^-$, t_R = 0,77 min.

<u>Intermedios para aminación reductiva con aminas primarias:</u>

Síntesis de 4-(fluorometil)-4-hidroxiciclohexan-1-ona (S-I)



(S-I)

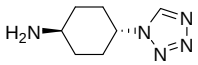
<u>Paso 1:</u> 8-(Fluorometil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (S-I-a)

A una solución agitada de 1,7,10-trioxadiespiro[2,2,4^6,2^3]dodecano (CAS 83365-44-0) (5,00 g, 29,40 mmol) en tolueno (200 mL) se agregó TBAF (294 mL, 294 mmol, 1 M en THF) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y redisuelta en EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para obtener el compuesto del título (3,00 g), que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,59 (s, 1H), 4,12 (d, J = 48 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 1,76 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 6H).

Paso 2: 4-(Fluorometil)-4-hidroxiciclohexan-1-ona (S-I)

A RT se agregó p-TsOH (0,815 g, 4,73 mmol) a una solución agitada de 8-(fluorometil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (S-I-a.) (3,00 g, 15,78 mmol) en acetona/H_2O (2:1, 18 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y redisuelta en EtOAc. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de $NaHCO_3$, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 1:1) para obtener el compuesto del título (1,30 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 5,05 (s, 1H), 4,25 (d, J = 47,8 Hz, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 2,12 – 2,07 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H).

Síntesis de trans-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexanamina (S-II)



(S-II)

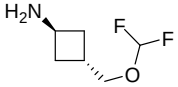
Paso 1: Bencil (trans-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexil)carbamato (S-II-a)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una suspensión de bencil (trans-4-aminociclohexil)carbamato (1500 mg, 5,27 mmol), trietil ortoformato (25 mL, 5,27 mmol), Et3N (0,77 mL, 5,53 mmol) y ácido acético (1,96 mL, 34,2 mmol) que fue agitada durante 45 min a 100°C. Se agregó azida de sodio (1,54 g, 23,7 mmol) por goteo a 50°C y se continuó agitando a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y el sólido resultante fue recolectado por filtración seguida por una trituración en Et_2O/Pentano (1:1) para obtener el compuesto del título (1050 mg). UPLC-MS 1: m/z 302,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min.

Paso 2: Trans-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexanamina (S-II)

A RT se agregó paladio (0,1 g, 10% en carbono activado) a una solución de bencil (trans-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexil)carbamato (S-II-a) (1 g, 3,32 mmol) en MeOH (5 mL). El matraz fue evacuado y lavado con hidrógeno. La mezcla fue agitada a RT durante 30 min. Los sólidos fueron eliminados por filtración y la torta de filtrado fue lavada con MeOH. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el producto deseado (540 mg). UPLC-MS 1: m/z 168,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,18 min.

Síntesis de trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutanamina (S-III)



(S-III)

Paso 1: Terc-butil (trans-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato (S-III-a)

A RT se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (1,16 mL, 2,323 mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de ácido trans-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (500 mg, 2,32 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche bajo Ar. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl, luego extraída con TBME.

Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (460 mg) como un polvo incoloro. MS: m/z 202,2.

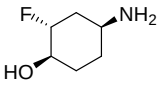
Paso 2: Terc-butil (trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)carbamato (S-III-b)

A RT se agregó ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acético (0,077 mL, 0,745 mmol) a una suspensión de terc-butil (trans-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato (S-III-a) (100 mg, 0,497 mmol) y CuI (47,3 mg, 0,248 mmol) en ACN (2,5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 4 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (38 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,21 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 3: Trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutanamina (S-III)

A RT se agregó HCl (2,5 mL, 9,85 mmol, 4M en dioxano) a una solución de terc-butil (trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)carbamato (S-III-b) (165 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con TBME. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (25 mg).

Síntesis de (1R,2R,4S)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-IV)



(S-IV)

Paso 1: Bencil (1S,3S,6R)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a1) y bencil (1R,3R,6S)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a2)

El racemato bencil (1S*,3S*,6R*)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (13,84 g) (Tetrahedron 2005, *61*, 1207) fue sometido a separación quiral (ChiralPak AY, 50×250 mm D.I., 10 µm. hexano/IPA 80:20, 35ºC, velocidad de flujo: 30 mL/ min) para obtener los dos enantiómeros bencil (1S,3S,6R)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a1) y bencil (1R,3R,6S)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a2) con un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente.

Bencil (1S,3S,6R)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a1) (6,03 g): SFC Quiral: (Chiralpak AY-H 150x4,6 mm D.I., 5µm, Hexano/IPA 7:3, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 5,88 min; UPLC-MS 1: m/z 248,1$[M+H]^+$, t_R = 0,90 min.

Bencil (1R,3R,6S)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a2) (6,20 g): SFC Quiral: (Chiralpak AY-H 150x4,6 mm D.I., 5µm, Hexano/IPA 7:3, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 9,08 min; UPLC-MS 1: m/z 248,1$[M+H]^+$, t_R = 0,90 min.

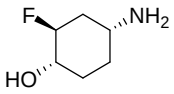
Paso 2: Bencil ((1S,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato (S-IV-b)

A RT se agregó trietilamina trihidrofluoruro (1,65 mL, 10,1 mmol) a bencil (1S,3S,6R)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a1) (500 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por SFC para obtener el compuesto del título (364 mg) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 268,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min.

Paso 3: (1R,2R,4S)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-IV)

A RT se agregó Paladio (71,7 mg, 0,07 mmol, 10% en carbono activado) a una solución de bencil ((1S,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato (S-IV-b1) (360 mg, 1,35 mmol) en EtOH (19 mL). El matraz fue evacuado y lavado con hidrógeno. La mezcla fue agitada a RT durante 20 h. Los sólidos fueron filtrados y la torta de filtrado fue lavada con EtOH. El filtrado fue concentrado bajo vacío para obtener el producto deseado (190 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 4,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,93 – 1,52 (m, 6H), 1,48 – 1,35 (m, 2H).

Síntesis de (1S,2S,4R)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-V)

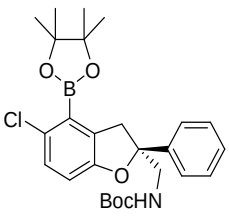


(S-V)

El compuesto del título fue preparado de la misma forma que (1R,2R,4S)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-IV) a partir de bencil (1R,3R,6S)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-3-ilcarbamato (S-IV-a2), ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 5,09 – 4,90 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 3,70 – 3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,77 – 1,52 (m, 5H), 1,48 – 1,30 (m, 2H).

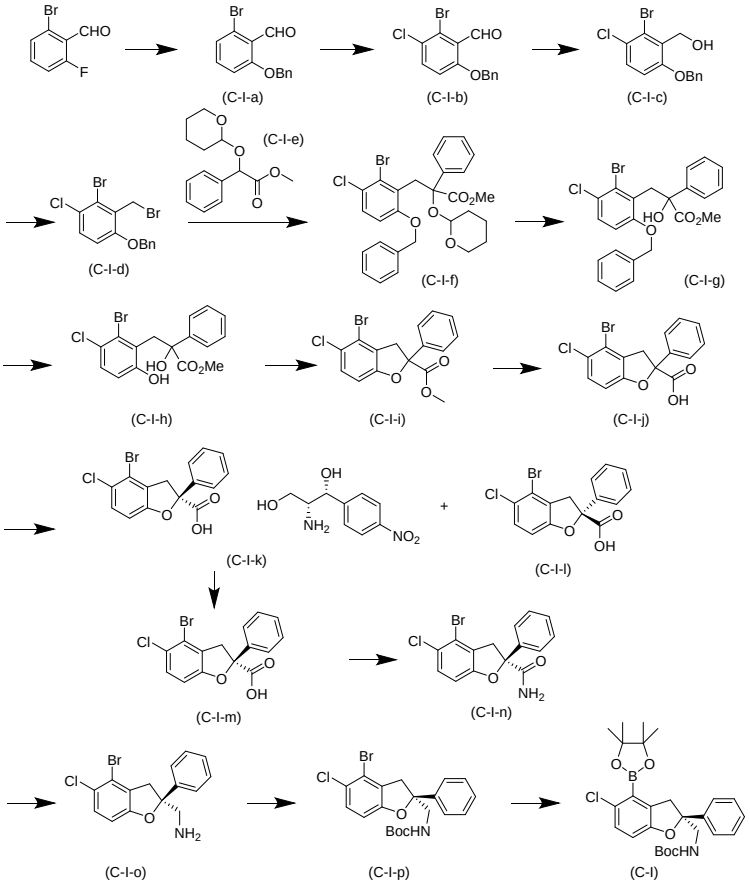
Intermedios para reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki:

Síntesis de terc-butil (S)-((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I):



(C-I)

Esquema de Reacción C-I:



Paso 1: 2-(Benciloxi)-6-bromobenzaldehído (C-I-a)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (CAS 360575-28-6) (1500 g, 7,39 mol) en DMF (11,25 L), alcohol bencílico (1042 g, 9,64 mol), y Cs_2CO_3 (4840 g, 14,81 mol). La solución resultante fue agitada durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción fue enfriada a RT con un baño de agua y diluida con agua. La solución fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas fueron combinadas. La mezcla resultante fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc 40:1) para obtener el compuesto del título (2150 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,31 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,28, (m, 3H), 5,25 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 291,2/293,1 $[M+H]^+$

Paso 2: 6-(Benciloxi)-2-bromo-3-clorobenzaldehído (C-I-b)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(benciloxi)-6-bromobenzaldehído (C-I-a) (1004 g, 3,45 mol) en ACN (10 L), p-TsOH (658 g, 3,46 mol), y N-clorosuccinimida (598 g, 4,5 mol). La solución resultante fue agitada durante la noche a RT. La mezcla de reacción luego fue apagada mediante la adición de agua/hielo. Los sólidos fueron recolectados por filtración. La torta de filtrado fue lavada con agua y PE para obtener el producto deseado (1786 g) como un aceite

amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,23 (m, 6H), 5,26 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 325,0 $[M+H]^+$

Paso 3: (6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil)metanol (C-I-c)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorobenzaldehído (C-I-b) (893 g, 2,74 mol) en THF (8 L). Se agregó $NaBH_4$ (105 g, 2,78 mol) en varios lotes a 0°C. La solución resultante fue agitada a RT durante 3 h. Esta reacción fue repetida una vez. La mezcla de reacción luego fue apagada mediante la adición de acetona. La solución fue diluida con agua. La solución resultante fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas fueron combinadas. La mezcla fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc 20:1) para obtener el compuesto del título (1496 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,50 (dd, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,67 (d, 2H). UPLC-MS 1: m/z 324,7 $[M-H]^-$

Paso 4: 1-(Benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (C-I-d)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de [6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil]metanol (C-I-c) (1469 g, 4,48 mol) en DCM (12 L) y tetrabromometano (2217 g, 6,69 mol). Luego, sea agregó una solución de trifenilfosfina (1770 g, 6,75 mol) en DCM (3 L) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante fue agitada durante la noche a RT. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc. Los sólidos fueron eliminados por filtración y la torta de filtrado fue lavada con EtOAc. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc 10:1) para obtener el producto deseado (1201 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

Paso 5: Metil 3-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil)-2-fenil-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato (C-I-f)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (C-I-e) (CAS 33973-12-5, obtenida a partir de metil mandelato y dihidropirano de acuerdo con Du, Wu; Hagmann, William K.; He, Shuwen; Lai, Zhong; Shah, Shrenik K.; Truong, Quang T. Solicitud Internacional por el PCT (2010), WO 2010083136 A1) (774 g, 3,09 mol) en THF (9 L). A -78°C, se agregó LDA (1934 mL, 2 M en THF) por goteo y la mezcla de reacción resultante fue agitada a -70°C durante 1,5 h. A -78°C, se agregó una solución de 1-(benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (C-I-d) (1201 g, 3,08 mol) en THF (3 L) por goteo. La mezcla de reacción se dejó entibiar a RT y se continuó agitando durante otras 3 h. La reacción luego fue apagada mediante la adición de una solución acuosa de NH_4Cl a -10°C. La solución resultante fue extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas

bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1870 g) como un aceite marrón. UPLC-MS 1: m/z 557,2/559,2 $[M-H]^-$.

Paso 6: Metil 3-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil)-2-hidroxi-2-fenil-propanoato (C-I-g)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de metil 3-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil)-2-fenil-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato (C-I-f) (935 g, 1,67 mol) en ACN (9 L). Esto fue seguido por la adición por goteo de cloruro de hidrógeno (6 L, 2 N) a RT. La solución resultante fue agitada a RT durante 3 h. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la torta de filtrado fue lavada con agua y PE/EtOAc (8:1) para obtener el compuesto del título (1100 g) como un polvo amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 - 7,18 (m, 11H), 6,95 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 - 4,84 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,46 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 475,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: Metil 3-(2-bromo-3-cloro-6-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-I-h)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 3 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de metil 3-[6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorofenil]-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-I-g) (100 g, 210,2 mmol) en MeOH/THF (5:1) (2 L) y Raney-Ni (30 g). El matraz fue vaciado y lavado tres veces con nitrógeno, y luego con hidrógeno. La mezcla fue agitada a RT durante 5 h. Esta reacción fue repetida diez veces. Los sólidos fueron filtrados y la torta de filtrado fue lavada con MeOH. El filtrado fue concentrado bajo vacío para obtener el producto deseado (930 g) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 383,1/385,1 $[M-H]^-$.

Paso 8: Metil 4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-I-i)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de metil 3-(2-bromo-3-cloro-6-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-I-h) (930 g, 2,41 mol) en THF (9 L) y trifenilfosfina (761 g, 2,90 mol). Luego, se agregó DIAD (587 g, 2,91 mol) por goteo a 0°C. La agitación de la solución de reacción continuó durante 3 h a RT. La solución fue diluida con EtOAc y lavada con solución salina. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente 0% a 5% EtOAc) para obtener el compuesto del título (582 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,55-7,58 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 365,1/367,0 $[M-H]^-$.

Paso 9: Ácido 4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-j)

A RT se agregó NaOH (3,5 L, 2 N) a una solución de metil 4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-I-i) (520g, 1,414 mol) en MeOH/THF (1:1, 6 L). La solución clara fue agitada a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo resultante fue particionado entre DCM (4 L) y agua (2 L). La fase acuosa

fue ajustada a pH 2 con 2 N HCl y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados para obtener el compuesto del título (474 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,55 (d, 1H). UPLC-MS 1: m/z 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,09 min.

Paso 10: (1*R*,2*R*)-2-Amino-1-(4-nitrofenil)propano-1,3-diol (*S*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-I-k) y ácido (*R*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran carboxílico(C-I-l)

Se suspendieron ácido 4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-j) (470 g, 1,33 mol) y (1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (Aldrich Nr: A7,070-4) (282 g, 1,33 mol) en MeOH (5,310 L) y se calentó a 80°C. Transcurridos 30 minutos se dejó que la solución clara se enfriara lentamente a RT. La suspensión blanca resultante fue agitada a RT durante la noche. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con licor madre (500 mL) y secados in vacuo a 30°C para obtener la sal (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propano-1,3-diol (S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-I-k) (340 g) con un exceso enantiomérico de >99%. UPLC-MS 1: m/z 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,10 min y 213,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,33 min. HPLC Quiral: (Chiralpak AD-H, heptano/EtOH/MeOH 90/6/4 + 0,05% TFA, velocidad de flujo 1 mL/ min) t_R = 13,00 min. El enantiómero opuesto ácido (*R*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-l) permaneció en el licor madre. HPLC Quiral: (Chiralpak AD-H, heptano/EtOH/MeOH 90/6/4 + 0,05% TFA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 10,03 min.

Paso 11: Ácido (S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-m)

(1*R*,2*R*)-2-Amino-1-(4-nitrofenil)propano-1,3-diol (*S*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-I-k) (340 g, 601 mmol) fue suspendido en EtOAc (4,5 L) y luego agitado a RT. Se agregaron 2 N HCl (750 mL) y agua. Las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título (202 g). UPLC-MS 1: m/z 351,1/353,1 $[M-H]^-$, t_R = 1,10 min. La configuración absoluta (S) se determinó mediante una estructura cristalina de rayos x.

Paso 12: (S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-I-n)

Una solución de ácido (*S*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-m) (180 g, 499 mmol) en DCM (2 L) fue enfriada a 0°C. La solución transparente amarilla fue tratada con DMF (1 mL). Se agregó oxalilcloruro (56,2 mL, 655 mmol) mediante un embudo de adición durante un período de 10 min. La mezcla resultante se dejó entibiar a RT y se agitó durante otros 4,5h a RT. A 0°C esta solución luego fue agregada a una solución acuosa de amoníaco al 25% mediante un embudo de adición durante 45 min. La mezcla de reacción lechosa resultante se dejó entibiar a RT con agitación. La fase orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título (168 g). ^{1}H-RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,28 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,42 (d, 1H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/353,9 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 min.

Paso 13: (*S*)-(4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-I-o)

Se disolvió (*S*)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-I-n) (163 g, 462 mmol) en THF (2,6 L) a RT. Se agregó complejo de borano - sulfuro de dimetilo (925 mL, 1849 mmol, 2 M en THF) mediante un embudo de adición a RT durante 45 min. La mezcla de reacción fue agitada durante otros 60 minutos y luego calentada bajo reflujo suave durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se agitó durante la noche. Se agregó MeOH por goteo con enfriamiento durante 60 min y se continuó agitando a RT durante otros 45 minutos. Luego, se agregó 1 N HCl por goteo seguido por agitación a RT durante otras 3,5 h. Finalmente, se agregó con cuidado 1 N NaOH, seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título (154 g). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 - 7,19 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 338,0/340,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min.

Paso 14: (*S*)-terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I-p)

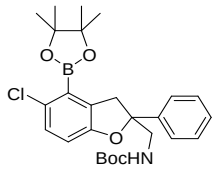
Se disolvió (*S*)-(4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-I-o) (133 g, 255 mmol) en DCM (1,2 L). La solución fue enfriada a 0°C y se agregó una solución de Boc_2O (58,5 g, 268 mmol) en DCM (200 mL) mediante un embudo de adición Durante 25 min. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante otras 3 h antes de ser concentrada a ca. 300 mL y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue extraída con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto del título (113 g) como un sólido incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 - 7,26 (m, 6H), 7,12 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,58 - 3,31 (m, 2H), 3,23 (d, 1H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 436,0/438,2 $[M-H]^-$, t_R = 1,45 min.

Paso 15: (*S*)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I)

Se disolvieron (*S*)-terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I-p) (29 g, 66 mmol), bis(pinacolato)diboro (25g, 99 mmol) y KOAc (19,5g, 198 mmol) en tolueno (116 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C antes de agregar $PdCl_2$(dppf)*CH_2Cl_2 (5,4 g, 6,6 mmol) y se continuó calentando a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (25,1 g). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H),

3,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 3,61 - 3,30 (m, 2H), 3,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 21H). UPLC-MS 1: m/z 486,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 min.

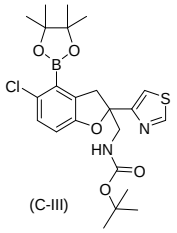
Síntesis de terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-II):



(C-II)

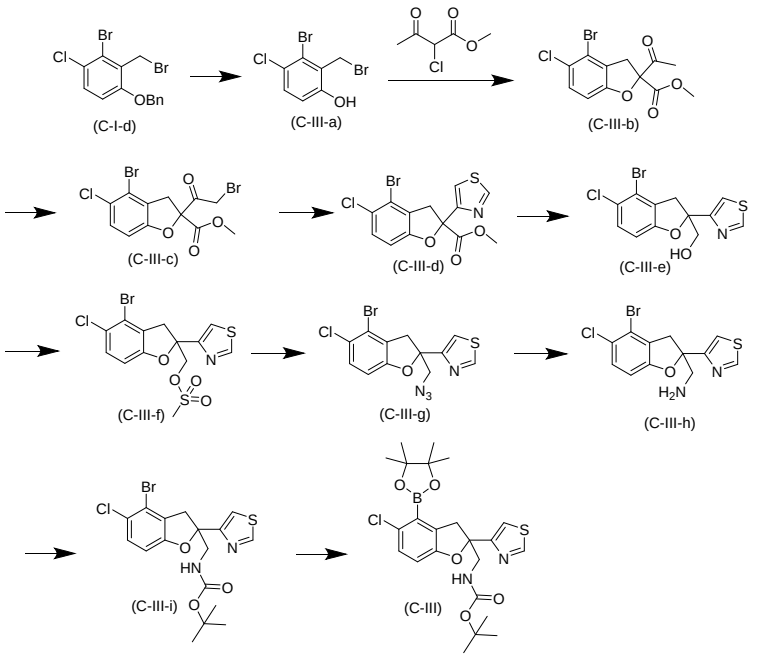
El compuesto racémico del título fue preparado de igual forma que terc-butil (S)-((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) sin resolución de los enantiómeros. ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,44 – 7,37 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,39 – 3,35 (m, 1H), 3,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 21H). UPLC-MS 1: m/z 486,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,52 min.

Síntesis de terc-butil ((5-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-III):



(C-III)

Esquema de Reacción C-III:



Paso 1: 3-Bromo-2-(bromometil)-4-clorofenol (C-III-a)

A -78°C se agregó BBr_3 (56,3 mL, 56,3 mmol) a una solución agitada de 1-(benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (C-I-d) (20 g, 51,2 mmol) en DCM (200 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -78°C. La mezcla de reacción fue apagada con MeOH (20 mL) y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (14,64 g) como un polvo marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

Paso 2: Metil 2-acetil-4-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-b)

A RT se agregaron éster metílico de ácido 2-cloroaceto acético (4,06 mL, 33,3 mmol) y TEA (9,74 mL, 70 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-2-(bromometil)-4-clorofenol (C-III-a) (10 g, 33,3 mmol) en ACN (100 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (8,26 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: t_R = 1,17 min.

Paso 3: Metil 4-bromo-2-(2-bromoacetil)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-c)

A RT se agregó Br_2 (1,403 mL, 27,2 mmol) a una solución de metil 2-acetil-4-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-b) (8,26 g, 24,76 mmol) en $CHCl_3$ (75 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 h antes de ser diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (9,26 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: t_R = 1,21.

Paso 4: Metil 4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-d)

Bajo Ar se agregó pentasulfuro de fósforo (1,846 g, 8,31 mmol) a una solución de metil 4-bromo-2-(2-bromoacetil)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-c) (9,26 g, 22,45 mmol) y formamida (1,790 mL, 44,9 mmol) en dioxano (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 60 min a 100°C. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 80% EtOAc) para obtener el compuesto del título (6,98 g) como un polvo amarillo. UPLC-MS 1: m/z 375,9 $[M+H]^+$, t_R = 1,14 min.

Paso 5: (4-Bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-III-e)

A 0°C se agregó $LiBH_4$ (0,812 g, 37,3 mmol) en porciones a una solución agitada de metil 4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-III-d) (6,98 g, 18,6 mmol) en una mezcla de THF (70 mL) y MeOH (3,0 mL, 74,5 mmol) bajo Ar. La suspensión resultante fue

agitada durante 10 min a RT. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 85% EtOAc) para obtener el compuesto del título (6,08 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 348,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min.

Paso 6: (4-Bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil metanosulfonato (C-III-f)

A 0°C se agregaron anhídrido metanosulfónico (2,412 g, 13,85 mmol) y TEA (4,83 mL, 34,6 mmol) en porciones a una solución agitada de (4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-III-e) (2,40 g, 6,92 mmol) en DCM (50 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a RT. La mezcla de reacción fue diluida con solución salina y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 93% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,85 g). UPLC-MS 1: m/z 426,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 min.

Paso 7: 4-(2-(Azidometil)-4-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)tiazol (C-III-g)

Bajo Ar se agregó azida de sodio (2,181 g, 33,6 mmol) a una solución agitada de (4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil metanosulfonato (C-III-f) (2,85 g, 6,71 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 20 h a 130°C. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,90 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 373,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,28 min.

Paso 8: (4-Bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-III-h)

A 0°C se agregó $NaBH_4$ (1,934 g, 51,1 mmol) en porciones a una solución agitada de 4-(2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)tiazol (C-III-g) (1,9 g, 5,11 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y MeOH (4,1 mL, 102 mmol) bajo Ar. La suspensión resultante fue agitada durante 16 h a 70°C. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; DCM/MeOH; gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (1,30 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 347,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Paso 9: Terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-III-i)

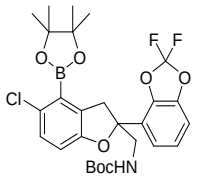
A RT se agregó Boc-anhídrido (0,961 mL, 4,14 mmol) a una solución agitada de (4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-III-h) (1,3 g, 3,76 mmol) en DCM (40 mL) y se continuó agitando a RT durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con solución

salina y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 70% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,36 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 447,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,29 min.

Paso 10: Terc-butil ((5-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-III)

Una suspensión desoxigenada de terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-III-i) (1,36 g, 3,05 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,55 g, 6,1 mmol), KOAc (0,898 g, 9,15 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,249 g, 0,305 mmol) en DMSO (400 mL) fue agitada a 120°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 70% EtOAc) para obtener el compuesto racémico del título (1,02 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 493,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 min.

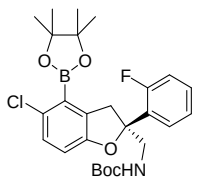
Síntesis de terc-butil ((5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-IV):



(C-IV)

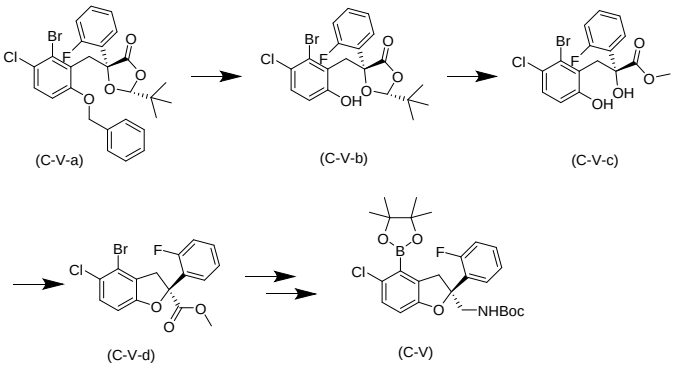
El compuesto racémico del título fue preparado de igual forma que terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) a partir de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) y 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)acetonitrilo (sintetizado de la siguiente forma: reducción de 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído en el correspondiente alcohol seguida por la formación de bencil cloruro y transformación en el correspondiente nitrilo) sin resolución de los enantiómeros. UPLC-MS 1: m/z 610,4 $[M+formato]^-$, t_R = 1,56 min.

Síntesis de terc-butil (S)-((5-cloro-2-(2-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-V):



(C-V)

Esquema de Reacción C-V:



(2R,5R)-5-(6-(Benciloxi)-2-bromo-3-clorobencil)-2-(terc-butil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-ona (C-V-a) fue sintetizado de la misma forma que C-XVII-c (síntesis del intermedio C-XVII paso 3) a partir de 1-(benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (C-I-d) y (2R,5R)-2-(terc-butil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-ona usando LDA en lugar de NaH como base.

Paso 1: (2R,5R)-5-(2-Bromo-3-cloro-6-hidroxibencil)-2-(terc-butil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-ona (C-V-b)

Se agregó Ra-Ni (2,66 g, 31,1 mmol) a una solución de (2R,5R)-5-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-clorobencil)-2-(terc-butil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-ona (C-V-a) (15,49 g, 28,3 mmol) en MeOH (225 mL) y THF (45 mL) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 43 h. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto del título (11,47 g). UPLC-MS 1: m/z 455,0/457,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,37 min.

Paso 2: Metil (R)-3-(2-bromo-3-cloro-6-hidroxifenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato (C-V-c)

A 0°C se agregó metóxido de sodio (5,70 mL, 24,9 mmol, 25% en MeOH) a una solución de (2R,5R)-5-(2-bromo-3-cloro-6-hidroxibencil)-2-(terc-butil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-ona (C-V-b) (11,4 g, 24,9 mmol) en MeOH (60 mL) y se continuó agitando a esta temperatura durante 2 h. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados y el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 2:1) para obtener el compuesto del título (9,06 g). UPLC-MS 1: m/z 401,0/402,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,14 min.

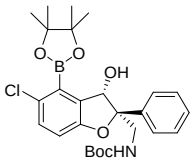
Paso 3: Metil (S)-4-bromo-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-V-d)

A 0°C se agregó PPh_3 (7,06 g, 26,9 mmol) seguido por DIAD (5,23 mL, 26,9 mmol) a una solución de metil (R)-3-(2-bromo-3-cloro-6-hidroxifenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato (C-V-c) (9,06 g,22,4 mmol) en THF (215 mL). El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 22 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 95:5) para obtener el compuesto del título (7,76 g). UPLC-MS 1: m/z 383,0/385,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,37 min.

(S)-((5-cloro-2-(2-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-V):

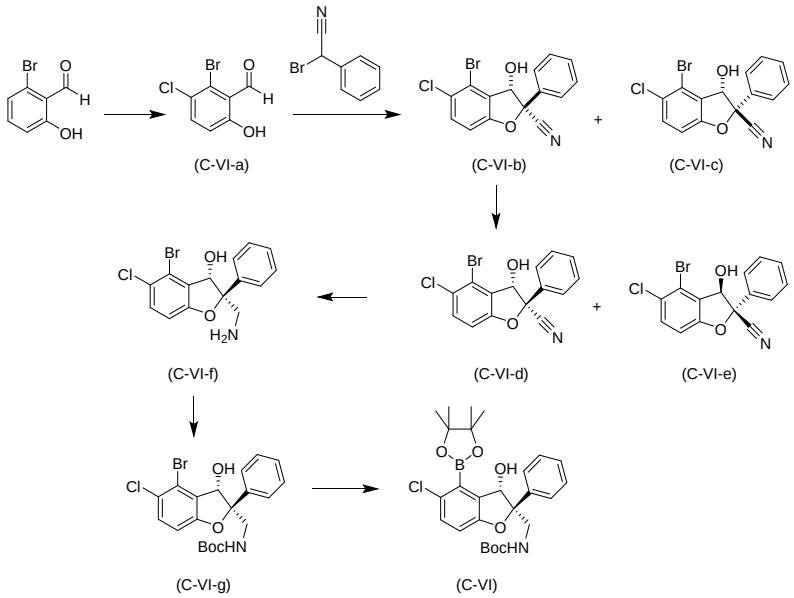
El compuesto del título fue sintetizado a partir de metil (S)-4-bromo-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-V-d) siguiendo los procedimientos descriptos para la síntesis del intermedio C-XXV. El boronato fue sintetizado en el paso final según lo descripto para el intermedio C-I. ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 1,34 – 1,19 (m, 12H), 1,15 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,52 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI):



(C-VI)

Esquema de Reacción C-VI:



Paso 1: 2-Bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a)

A 0°C se agregó cloruro de sulfurilo (101,2 g, 0,75 mol) a una solución de 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído (CAS 22532-61-2) (100 g, 0,5 mol) en ACN (500 mL) y se continuó agitando a 0°C durante la noche. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ y secados bajo HV para obtener el compuesto del título (200 g). UPLC-MS 1: m/z 232,9/234,9 $[M-H]^-$. t_R = 1,09 min.

Paso 2: (*2S**,3*S**)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-b) y (2R*,3*S**)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-c)

A RT se agregó DIPEA (8,34 mL, 47,8 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) (7,5 g, 31,9 mmol) y 2-bromo-2-fenilacetonitrilo (CAS 5798-79-8) (6,24 g, 31,9 mmol) en DCM (159 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 días

para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y agua, extraída dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. Los diastereómeros racémicos de configuración cis y trans (*2S**,3*S**)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-b) (6,4 g) y (*2R**,3*S**)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-c) (1,1 g) fueron separados por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc).

(*2S**,3*S**)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-b): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 6H), 7,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 $[M-H]^-$. t_R = 1,14 min.

(*2R**,3*S**)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-c): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 5H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H);. UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,14 min.

Paso 3: (2*S*,3*S*)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-d) y (2R,3*R*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-e)

El racemato (*2S**,3*S**)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-b) (21,9 g) fue separado por SFC quiral (Sepiatec Prep SFC 100 & Jasco Prep SFC, columna: Chiralpak OJ-H 5µm, 250x30 mm, 40°C, 3 mL/inyección, 170 inyecciones, CO_2/IPA 9:1, velocidad de flujo: 80 mL/min, tiempo de ciclo: 15 min) para obtener (2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-d) (9,35 g) y (2R,3*R*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-e) (9,30 g) con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

(2*S*,3*S*)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-d):

SFC Quiral: (Chiralpak OJ-H 5µm 100x4,6 mm, CO_2/IPA 8:2, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 2,38 min; UPLC-MS 1: m/z 394,1/396,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,14 min.

(2*R*,3*R*)-4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-e):

SFC Quiral: (Chiralpak OJ-H 5µm 100x4,6 mm, CO_2/IPA 8:2, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 1,82 min; UPLC-MS 1: m/z 394,1/396,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,14 min.

La configuración absoluta (2R,3R) de este intermedio fue confirmada por una estructura cristalina de rayos X de (2R,3R)-2-(aminometil)-5-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol que fue sinterizado a partir de (2*R*,3*R*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-e) por reducción del nitrilo en la amina (usando condiciones de reacción similares a las del Paso 4 a continuación) seguida de acoplamiento cruzado de Suzuki con ácido fenilborónico.

Paso 4: (2*S*,3*S*)-2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-VI-f)

Se agregó complejo de Borano-metil sulfuro (14,26 mL, 28,5 mmol, 2M en THF) a una solución agitada de (2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-VI-

d) (2 g, 5,70 mmol) en THF (38 mL) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a 65°C durante 1 h. Luego de enfriar a RT, la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición cuidadosa de MeOH, seguida por 1 N HCl. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados para obtener el compuesto del título. UPLC-MS 1: m/z 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,72 min.

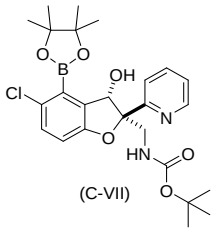
Paso 5: Terc-butil (((2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI-g)

A RT se agregaron Boc-anhídrido (1,067 mL, 4,59 mmol) y TEA (0,582 mL, 4,18 mmol) a una solución agitada de (2*S*,3*S*)-2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-VI-f) (2,31 g, 4,18 mmol) en DCM (21 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto deseado (1,57 g). UPLC-MS 1: m/z 498,2/500,2 $[M+formato]^-$. t_R = 1,28 min.

Paso 6: Terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI)

A 80°C se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,252 g, 0,308 mmol) a una suspensión agitada de terc-butil (((2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-V-g) (1,65 g, 3,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,02 g, 4,0 mmol) y acetato de potasio (0,908 g, 9,3 mmol) en tolueno (21 mL) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a 100°C durante 17 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Celite, y concentrada para obtener el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, eluyente ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el producto deseado (1,03 g). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,2, 7,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 14,3, 5,0 Hz, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 21H). UPLC MS 1: m/z 502,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,40 min.

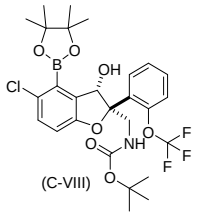
Síntesis de terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VII):



(C-VII)

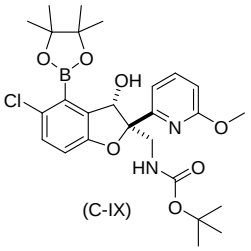
El compuesto racémico del título fue preparado de manera similar a terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI) a partir de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) y 2-bromo-2-(piridin-2-il)acetonitrilo (obtenido por bromación de 2-piridil acetonitrilo con NBS) sin resolución de los enantiómeros. UPLC-MS 1: m/z 503,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,28 min.

Síntesis de terc-butil (((2S*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VIII):



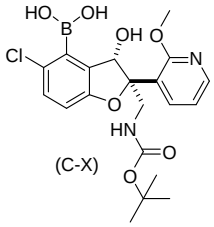
El compuesto racémico del título fue preparado de igual forma que terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI) a partir de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) y 2-bromo-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (obtenido por bromación de 2-trifluorometoxi)fenilacetonitrilo con Br_2) sin resolución de los enantiómeros. UPLC-MS 1: m/z 584,2 $[M-H]^-$, t_R = 1,49 min.

Síntesis de terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-IX):



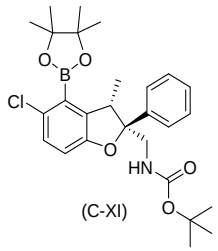
El compuesto racémico del título fue preparado de igual forma que terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI) a partir de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) y 2-bromo-2-(6-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo (obtenido por bromación de 2-(6-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo con NBS) sin resolución de los enantiómeros. UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M-H]^-$, t_R = 1,36 min.

Síntesis de ácido ((2S*,3S*)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico (C-X):

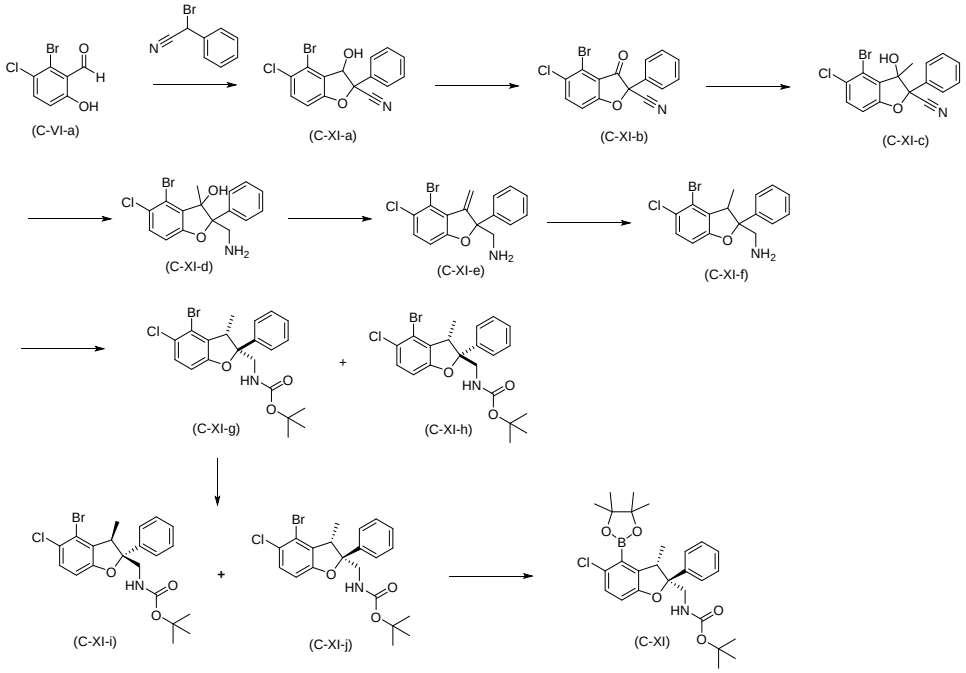


El compuesto racémico del título fue preparado de igual forma que terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI) a partir de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) y 2-bromo-2-(2-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo (obtenido por bromación de 2-(2-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo con NBS) sin resolución de los enantiómeros. Durante la purificación final, el grupo pinacol se redujo en gran medida para obtener el correspondiente ácido borónico conteniendo ca 30% del boronato de pinacol. UPLC-MS 1: m/z 451,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,95 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI):



Esquema de Reacción C-XI:



Paso 1: 4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-a)

A una solución agitada de 2-bromo-3-cloro-6-hidroxibenzaldehído (C-VI-a) (10 g, 42,5 mmol) y 2-bromo-2-fenilacetonitrilo (9,16 g, 46,7 mmol) en ACN (100 mL) se agregó DIPEA (11,13 mL, 63,7 mmol) a RT y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida en DCM/agua y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 25% EtOAc) para

obtener el compuesto del título (11,39 g, espuma incolora) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,11 min.

Paso 2: 4-Bromo-5-cloro-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-b)

A 0°C se agregó periodinano de Dess-Martin (27,6 g, 65,0 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-a) (11,39 g, 32,5 mmol) en DCM (200 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida en una mezcla de DCM, una solución saturada de $NaHCO_3$ y una solución de tiosulfato de sodio al 10% y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 20% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (10,86 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,12 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 5H).

Paso 3: 4-Bromo-5-cloro-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-c)

A -78°C se agregó bromuro de metil magnesio (15,58 mL, 46,7 mmol, 3 M en Et_2O) a una solución agitada de 4-bromo-5-cloro-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-b) (10,86 g, 31,2 mmol) en THF (250 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante otras 1,5 h. La mezcla de reacción fue apagada a -30°C con una solución saturada de cloruro de amonio, diluida en EtOAc y una solución saturada de cloruro de amonio y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto del título (10,15 g, polvo incoloro) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 362,0/364,0 [M+H]+, t_R = 1,21 min y 1,22 min.

Paso 4: 2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XI-d)

A RT se agregó complejo de borato disulfuro de metilo (55,7 mL, 111 mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de 4-bromo-5-cloro-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XI-c) (10,15 g, 27,8 mmol) en THF (200 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 65°C durante 30 min. La mezcla de reacción luego fue apagada mediante la adición de 40 mL de MeOH a 0°C y se continuó agitando a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida en DCM y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH); gradiente: 0% a 6% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (8,69 g, polvo incoloro) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 368,1/370,1 [M+H]+, t_R = 0,62 min y 0,77 min.

Paso 5: (4-Bromo-5-cloro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XI-e)

A una solución agitada de 2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XI-d) (5,81 g, 15,76 mmol) en DCM (60 mL) se agregó TFA (20 mL, 260 mmol) a 0°C y la

mezcla de reacción fue agitada a RT durante 5 h. La mezcla de reacción fue diluida en DCM y agregada por goteo a una mezcla agitada de una solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM a 0°C. La fase orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el compuesto del título (5,18 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm) : 7,50 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,08 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,36 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 349,9/352,0 [M+H]+, t_R = 0,83 min.

Paso 6: (4-Bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XI-f)

A RT se agregó hidrato de hidrazina (5,79 mL, 118 mmol) a una solución agitada de (4-bromo-5-cloro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XI-e) (5,18 g, 14,76 mmol) en EtOH (60 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se burbujeó O_2 en la solución durante 5 min. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo bajo atmósfera de O_2 durante 3 días. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida en EtOAc/agua y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH); gradiente: 0% a 5% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (3,00 g, aceite amarillo) como una mezcla diaestereomérica (relación 12 : 1). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M+H]+, t_R = 0,85 min y 0,92 min.

Paso 7: Terc-butil (((2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-g) y terc-butil (((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-h)

A RT se agregó TEA (2,371 mL, 17,01 mmol) seguido por Boc-anhídrido (2,37 mL, 10,21 mmol) a una solución agitada de (4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XI-f) (3 g, 8,51 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. La mezcla de reacción fue diluida en DCM/agua y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener, luego de la trituración en hexano:

(((2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-g) (3,3 g, polvo incoloro): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm) : 7,53 - 7,13 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R = 1,43min.

El filtrado fue repurificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 0% a 18% EtOAc) para obtener (((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-h) (230 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm) : 7,54 - 7,23 (m, 6H), 6,89 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,67 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 14,4, 6,2

Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,69 (d, J= 7,0 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R = 1,46min.

Paso 8: Terc-butil (((2R,3R)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-i) y terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-j)

El racemato (((2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI-g) (3,3 g, 7,3 mmol) fue sometido a HPLC preparativa quiral (Chiralpak lA 5 µm 2,5 x 25 cm, volumen de inyección: 80 x 0,5 mL, fase móvil: heptano:EtOH 98:2, velocidad de flujo: 15 mL/min, UV: 220 nm)) para obtener los compuestos del título enantioméricamente puros con un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente:

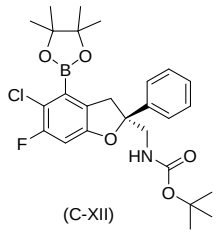
Terc-butil (((2R,3R)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil) carbamato (C-XI-i) (1,66 g, polvo incoloro): HPLC analítica quiral (Agilent 1200 HPLC system, Volumen de inyección: 10 µL, Fase móvil: heptano:EtOH 97:3, Velocidad de flujo: 1 mL/min, Columna: Chiralpak lA 5 µm 4,6 x 250 mm, Detección UV: 220 nm) t_R = 5,75 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,42- 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,63 - 6,38 (m, 1H) 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J= 7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil) carbamato (C-XI-j) (1,62 g, polvo incoloro): HPLC analítica quiral (Agilent 1200 HPLC system, Volumen de inyección: 10 µL, Fase móvil: Hep:EtOH 97:3, Velocidad de flujo: 1 mL/min, Columna: Chiralpak lA 5 µm 4,6 x 250 mm, Detección UV: 220 nm) t_R = 7,59 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H) 6,98 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J= 7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Paso 9: Terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI)

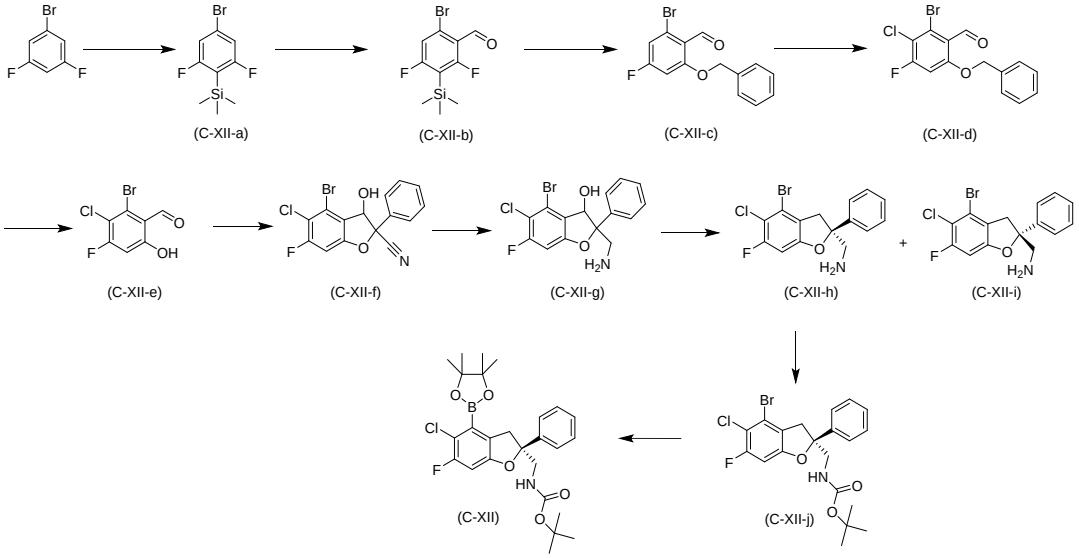
Una suspensión de terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil) carbamato (C-XI-j) (1,38 g, 3,05 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,16 g, 4,57 mmol), KOtBu (0,479 g, 4,27 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,249 g, 0,305 mmol) en tolueno (15 mL) fue agitada a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 0% a 25% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,20 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,42 – 6,39 (m, 1H), 3,77 - 3,72(m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 1,29 – 1,26 (m, 15H), 1,15 (s, 9H) . UPLC-MS 1: m/z 400,3 $[M\text{-}Boc+H]^+$, t_R = 1,49 min.

Síntesis de terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII):



(C-XII)

Esquema de Reacción C-XII:



Paso 1: (4-Bromo-2,6-difluorofenil)trimetilsilano (C-XII-a)

A -78ºC se agregó diisopropilamina (555 mL, 3,9 mol) por goteo a una solución de n-butil litio (1560 mL, 3,9 mol, 2,5 M en hexano) en THF (3000 mL) durante 10 min. Luego de 10 min, se agregó 1-bromo-3,5-difluorobenceno (500 g, 2,6 mol) por goteo a la solución de LDA recién preparada. La mezcla de reacción fue agitada a -78ºC durante 2 h antes de agregar clorotrimetilsilano (488 mL, 3,9 mol) por goteo a -78ºC durante 10 min. La solución resultante fue agitada a -78ºC durante 1 h. Luego de la evaporación de los disolventes, el material crudo resultante fue destilado para obtener el compuesto del título (470 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 282,4 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,53 min. ^{1}HRMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 0.37 (s, 9 H).

Paso 2: 6-Bromo-2,4-difluoro-3-(trimetilsilil)benzaldehído (C-XII-b)

A -78ºC se agregó diisopropilamina redestilada (186 mL, 1,13 mol) por goteo a una solución de n-butil litio en hexano (453 mL, 1,13 mol) en THF (1000 mL) se enfrió a -78ºC durante 10 min y se continuó agitando durante 1 h. Luego, la solución de LDA recién preparada fue agregada por goteo a una solución de (4-bromo-2,6-difluorofenil)trimetilsilano (C-XII-a) (200 g, 0,754 mol) en THF (1000 mL) enfriado a -78ºC. La solución amarilla fue agitada durante 1 h a -78ºC antes de agregar DMF (104 mL, 1,36 mol) por goteo dentro de los 5 min. La mezcla de reacción amarilla resultante fue agitada a -78ºC durante 1 h. Luego, se agregaron una solución de ácido acético (188 mL) y agua (800 mL). La suspensión amarilla fue agitada a RT durante 1,5 h más. Las dos fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, anhidro, filtradas y

concentradas bajo presión reducida para obtener el producto del título (176 g). UPLC-MS 1: m/z 293,0/295,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,25/1,38 min. ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,35 (s, 9H).

Paso 3: 2-(Benciloxi)-6-bromo-4-fluorobenzaldehído (C-XII-c)

A RT se agregó una solución de bencilóxido de sodio (1020 mL, 1,02 mol recién preparada: 23,46 g Na en 1020 mL alcohol bencílico) por goteo a una solución de 6-bromo-2,4-difluoro-3-(trimetilsilil)benzaldehído (C-XII-b) (300 g, 1,02 mol) en alcohol bencílico (500 mL) dentro de los 30 min. La mezcla de reacción amarilla clara fue agitada a 40°C durante 15 min. La suspensión resultante fue diluida con EtOAc, luego extraída sucesivamente con una solución saturada de NH_4Cl y solución salina. La fase acuosa separada fue retro extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE) para obtener el compuesto del título (90 g) como un sólido beige claro. UPLC-MS 1: m/z 309,0/311,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 min. ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,24 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 5,27 (s, 2H).

Paso 4: 6-(Benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorobenzaldehído (C-XII-d)

A una solución de 2-(benciloxi)-6-bromo-4-fluorobenzaldehído (C-XII-c) (240 g, 777 mmo) en ACN (3000 mL) se agregaron N-clorosuccinimida (134 g, 1010 mmol) y p-TsOH monohidrato (221 g, 1165 mmol) a RT. La solución amarilla clara fue agitada durante 24 h a RT. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y extraída con una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina. Las fases acuosas combinadas fueron retro extraídas con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo que fue suspendido en una mezcla de MTBE y PE (relación 1:8). El material cristalizado fue filtrado, lavado con PE y secado bajo HV a 50°C durante la noche para obtener el producto del título (186 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 342,8/344,8 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 min. ^{1}HRMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.37 (s, 1 H), 7,43- 7,37 (m, 5 H), 6,91 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

Paso 5: 2-Bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e)

A una suspensión de 6-(benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorobenzaldehído (C-XII-d) (300 g, 873 mmol) en DCM (3 L), puesta bajo nitrógeno y enfriada a -78°C, se agregó una solución de tribromuro de boro (960 mL, 960 mmol, 1 M en DCM) dentro de los 5 min. La solución marrón resultante fue agitada a -78°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue lentamente apagada con MeOH y los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida. El material crudo fue redisuelto en MeOH y concentrado bajo presión reducida nuevamente. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (180 g) como un polvo beige. UPLC-MS 1: m/z 251,0/252,9 $[M-1]^-$, t_R = 1,12 min. ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H).

Paso 6: 4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XII-f)

A RT se agregaron 2-bromo-2-fenilacetonitrilo (196 g, 1 mol) seguido por DIPEA (238 mL, 1,4 mol) a una solución de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e) (230 g, 910 mmol) en DCM (4,5 L) y se continuó agitando durante 5 h a RT. Para el tratamiento la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa acuosa fue retro extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc luego DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (230 g). UPLC-MS 1: m/z 366,0/368,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,20 min (co-elución de ambos diaestereoisómeros).

Paso 7: 2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XII-g)

A RT se agregó una solución de complejo de borano-sulfuro de metilo (1,6 L, 3,25 mol, 2 M en THF) a una solución de 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XII-f) (240 g, 0,65 mol) en THF (2,4 L). La mezcla de reacción fue agitada a 65°C durante 2 h. La solución fue enfriada a RT y se agregó con cuidado por goteo MeOH (5 L) dentro de los 3 min. Luego de 30 min a RT, se agregó 1 N HCl y se continuó agitando a RT durante 18 h. La solución de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (175 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 372,1/374,1 $[M+1]+$, t_R = 0,65 min y 0,78 min.

Paso 8: (S)-(4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-h) y (R)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-i)

A RT se agregaron trietilsilano (930 mL, 5,8 mol) seguido por trifluoruro de boro dietileterato (244 mL, 2 mol) a una solución de 2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XII-g) (250 g, 671 mmol) en DCM (3 L) La solución de reacción fue agitada a RT durante la noche antes de ser apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ (sat.) y extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH/NH_3 100:1:0,5) para obtener el racémico (4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (115 g). UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

El racemato (4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina fue sometido a SFC quiral (ChiralPak IC, 300×50mm D.I., 10 µm. CO_2/IPA (0,1% amoníaco) 7:3, 40°C, velocidad de flujo: 200 mL/min, 7 mL/inyección, tiempo de ciclo 7 min) para obtener los dos enantiómeros (S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-h) y (R)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-i) con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

(S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-h):

SFC Quiral: (Chiralpak IC 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) 8:2, velocidad de flujo: 2,4 mL/ min) t_R = 5,64 min; UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 16,2, 1,8 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H). Una estructura cristalina de rayos X de (S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-h) como una sal de besilato confirmó la configuración absoluta (S):

(R)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina C-XII-i):

SFC Quiral: (Chiralpak IC 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) 8:2, velocidad de flujo: 2,4 mL/ min) t_R = 6,55 min; UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

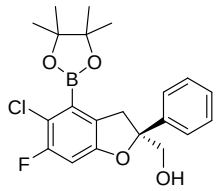
Paso 9: Terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII-j)

Se agregó Boc_2O (46,27 g, 212,00 mmol, 48,71 mL) en porciones a una solución de (S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XII-h) (72,00 g, 201,9 mmol) en DCM (1500 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. Luego de eliminar los disolventes bajo presión reducida el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (102 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 458,1/460,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,48 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 14,6, 6,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

Paso 10: Terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII)

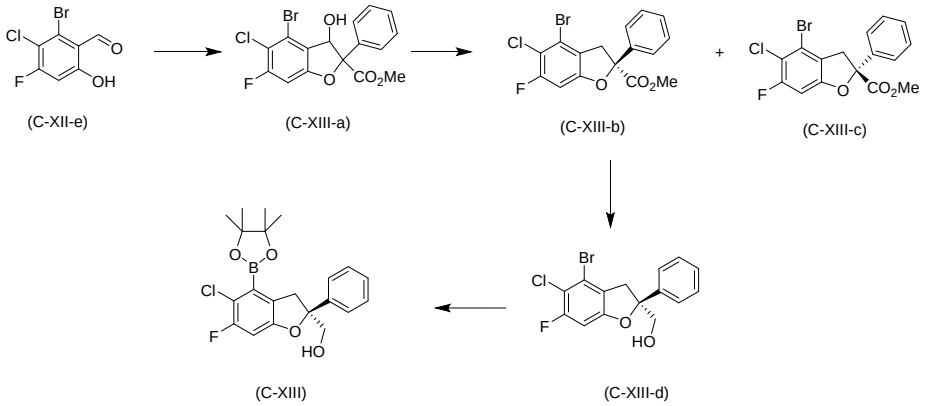
A 100°C se agrega aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (3,58 g, 4,38 mmol) a una solución agitada de terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII-j) (20 g, 43,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,68 g, 65,7 mmol) y KOAc (12,89 g, 131 mmol) en dioxano (100 mL) bajo Ar y se continuó agitando a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 25% EtOAc) para obtener el compuesto del título (15,1 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,38 (m, 4H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,17 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 14,7, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 14,5, 5,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: m/z 521,3/523,3 $[M+17]^+$, t_R = 1,52 min.

Síntesis de (S)-(5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII):



(C-XIII)

Esquema de Reacción C-XIII:



(C-XII-e) (C-XIII-a) (C-XIII-b) (C-XIII-c) (C-XIII-d) (C-XIII)

Paso 1: Metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-a)

A una solución de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e) (500 g, 1,97 mol) en ACN (2,3 L) se agregaron metil 2-bromo-2-fenilacetato (542 g, 2,37 mol) y DIEA (381,2 g, 2,96 mol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 16 h. Luego de la eliminación de los disolventes bajo presión reducida se agregó MTBE y la fase orgánica fue lavada con solución salina. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo vacío. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía flash para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (608 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,44 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7,43-7,41 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,39-7,36 (m, 4H), 6,90-6,88 (d, 0,5H, *J* = 7,2 Hz), 6,10-6,08 (d, 0,4H, *J* = 8,8 Hz), 5,60-5,58 (d, 0,47H, *J* = 8,4 Hz), 5,42-5,41 (d, 0,52H, *J* = 7,2 Hz), 3,72-3,64 (m,3H).

Paso 2: Metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-b) y metil (R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-c)

A 0ºC y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron Et_3SiH (878 g, 7,55 mol) y $BF_3.Et_2O$ (643 g, 3,06 mol) por goteo a una solución de metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-a) (607 g, 1,51 mol) en DCM (6 L). La mezcla de reacción fue agitada durante 24 h a RT. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8~9. La capa orgánica fue separada, lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc) para obtener el racémico metil-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (362 g). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, 2H, *J*= 6,9 Hz), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,84 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz), 4,19 (d, 1H, *J*= 15,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,55 (d, 1H, *J*= 16,2 Hz).

El racemato metil-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato fue sometido a SFC quiral (ChiralPak AD, 300×50mm D.I., 10 µm. CO_2/IPA 8:2, 38ºC, velocidad de flujo: 200 mL/min, 5 mL/inyección, tiempo de ciclo 3,7 min) para obtener metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-b) y metil (R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-c) como enantiómeros puros con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

Metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-b):

SFC Quiral: (Chiralpak AD 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 3,02 min; UPLC-MS 1: sin ionización, t_R = 1,38 min.

Metil (R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-c):

SFC Quiral: (Chiralpak AD 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 2,75 min; UPLC-MS 1: sin ionización, t_R = 1,38 min.

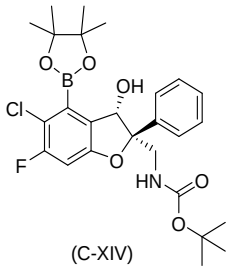
Paso 3: (S)-(4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII-d)

Bajo Ar se agregó $LiBH_4$ (4,52 g, 207 mmol) en porciones a una solución agitada de metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-b) (40 g, 104 mmol) en una mezcla de THF (400 mL) y MeOH (17 mL) a 0ºC y se continuó agitando a RT durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 40% EtOAc) para obtener el producto del título (39 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 401,2/403,2/405,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,24 min.

Paso 4: (S)-(5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII)

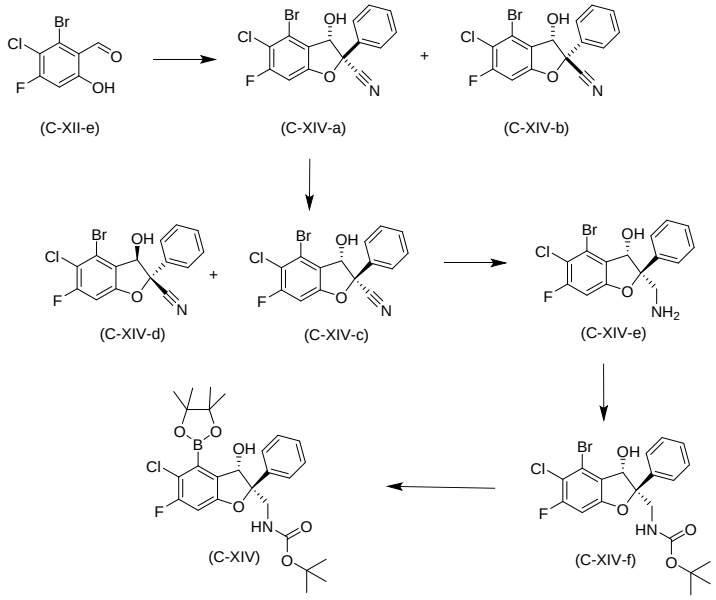
Una suspensión desoxigenada de (S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII-d) (18,50 g, 51,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (19,71 g, 78 mmol), KOAc (15,23 g, 155 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (4,22 g, 5,17 mmol) en dioxano (200 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 50%) para obtener el producto del título (19,7 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,34 – 5,27 (m, 1H), 3,73 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,69 – 3,64 (m, 2H), 3,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 12H). UPLC-MS 1: m/z 449,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,32 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV):



(C-XIV)

Esquema de Reacción C-XIV:



Paso 1: (2S*,3S*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-a) y (2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-b)

A RT se agregaron 2-bromo-2-fenilacetonitrilo (648,5 g, 2,845 mol) y DIPEA (734,2 g, 5,69 mol) a una solución de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e) (500 g, 1,973 mol) en diclorometano (6 L). La solución marrón resultante fue agitada a RT durante 21 h. La solución luego fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa acuosa fue retro extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida para obtener una mezcla cis/trans diaestereoméricas de 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo. Los compuestos racémico del títulos configurados cis- y trans- fueron separados por dos cromatografías flash consecutivas (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 2% a 20% EtOAc):

(2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-a):^{1}HRMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 – 7,48 (m, 7H), 5,27 (d,J = 7,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,0/414,0 [M+formato]$^-$, t_R = 1,17 min.

(2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-b):^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,0/414,0 [M+formato]$^-$, t_R = 1,17 min.

Paso 2: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) y (2R,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-d)

El racemato (2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-a) (504 g, 1,37 mol) fue sometido a SFC quiral (ChiralPak AD, 300×50mm D.I., 10 µm. CO_2/IPA 8:2, 38°C, velocidad de flujo: 200 mL/min, 6 mL/inyección, tiempo de ciclo 12 min) para obtener (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XVI-c) (228 g) y (2R,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-d) (232 g) como enantiómeros puros con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

(2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c): SFC Quiral: (Chiralpak AD 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 3,68 min; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 – 7,44 (m, 7H), 5,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H); UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,0 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,20 min.

La configuración absoluta (2S,3S) fue confirmada por una estructura cristalina de rayos X:

(2R,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-d): SFC Quiral: (Chiralpak AD 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 4,18 min; UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,20 min.

La configuración absoluta (2R,3R) fue confirmada por una estructura cristalina de rayos X:

Paso 3: (2S,3S)-2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XIV-e)

A RT se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (139 mL, 278 mmol, 2M en THF) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) (20,5 g, 55,6 mmol) en THF (309 mL) y la solución amarilla fue agitada a 65°C durante 3,25 h. Bajo enfriamiento con baño de hielo la mezcla de reacción fue apagada muy lentamente con MeOH (100 mL) y agitada durante 30 min, luego se agregó 1N HCl (200 mL) y la agitación continuó durante la noche. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados para obtener el compuesto del título (22 g) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min.

Paso 4: terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV-f)

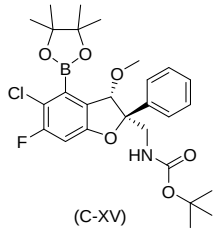
A RT se agregó Boc-anhídrido (15,03 mL, 64,7 mmol) a una solución agitada de (2S,3S)-2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XIV-e) (21,93 g, 58,9 mmol) en DCM (294 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 26 h antes de agregar una solución saturada de $NaHCO_3$ para el tratamiento. La mezcla fue extraída con DCM y los

extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina y concentrados para obtener el compuesto del título (33,2 g). UPLC-MS 1: m/z 516,2/518,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,30 min.

Paso 5: terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV)

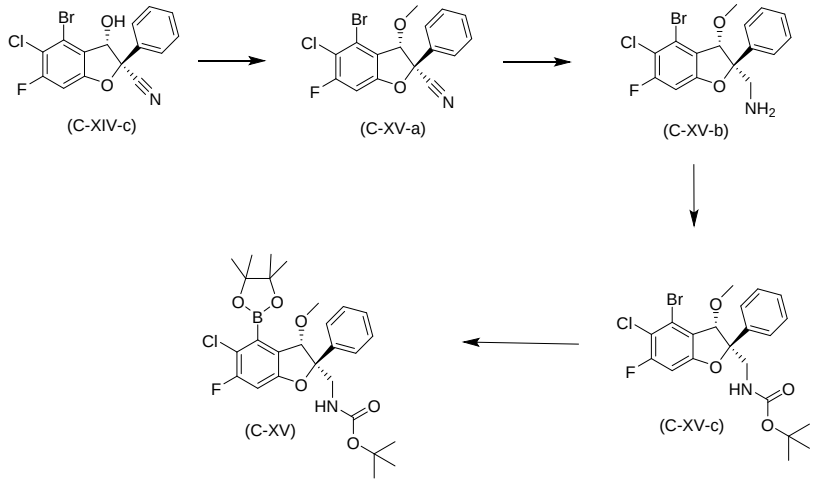
Se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (2,5 g, 3,01 mmol) a 80°C a una suspensión agitada de terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV-f) (16,2 g, 30,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,5 g, 45,2 mmol) y acetato de potasio (8,9 g, 90 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 28 h. Completada la reacción la mezcla fue filtrada por Celite que fue cuidadosamente enjuagada con tolueno. La concentración del filtrado dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto del título (8,2 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H). 6,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J= 14,6, 5,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 518,3 $[M-H]^-$, t_R = 1,43 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XV):



(C-XV)

Esquema de Reacción C-XV:



Paso 1: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XV-a)

A 0°C se agregó lentamente NaH (0,206 g, 8,14 mmol, 95%) a una solución de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) (2,0 g, 5,43 mmol) en THF (20 mL) y DMF (5 mL). Luego de 1 h, se agregó lentamente yoduro de metilo (1,02 mL, 16,3 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. El secado de las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ anhidro y la concentración dio como resultado el compuesto del título (2,35 g). UPLC-MS 1: producto no ionizable, t_R = ,1,34 min

Paso 2: ((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XV-b)

Se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (14,5 mL, 29,0 mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XV-a) (2,22 g, 5,8 mmol) en THF (40 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, se agregaron con cuidado MeOH y 1 N HCl y la mezcla fue vigorosamente agitada a RT durante 3 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados para obtener el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (1,27 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 386,1 $[M+H]^+$, t_R = ,0,85 min.

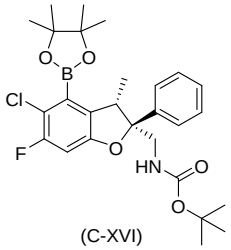
Paso 3: Terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XV-c)

Una solución de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XV-b) (615 mg, 1,6 mmol) y Boc-anhídrido (0,406 mL, 1,750 mmol) en DCM (18 mL) fue agitada a RT durante 2 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados para obtener el compuesto del título (766 mg, 1,6 mmol) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 530,3 $[M+formato]^-$, t_R = 1,45 min.

Paso 4: Terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XV)

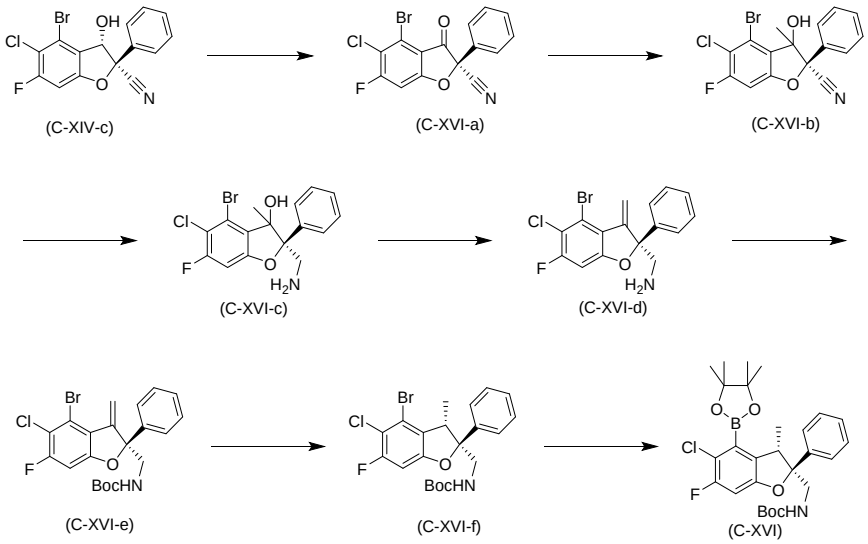
Una solución de terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XV-c) (1,20 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,88 g, 3,5 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,201 g, 0,25 mmol) y KOtBu (0,415 g, 3,7 mmol) fue agitada a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y filtrada sobre Celite. La torta filtrante fue lavada por completo con tolueno. La fase orgánica fue concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: EtOAc 0% a 20%) para obtener el compuesto del título (687 mg) como un polvo ligeramente rosado. UPLC-MS 1: m/z 578,4 $[M+formato]^-$, t_R = 1,49 min

Síntesis de terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI):



(C-XVI)

Esquema de Reacción C-XVI:



Paso 1: (*S*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (1) (C-XVI-a)

A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) (12 g, 32,6 mmol) en DCM (200 mL) se agregó Periodinano de Dess-Martin (16,57 g, 39,1 mmol) a 0°C. El baño de hielo fue eliminado y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con solución de tiosulfato de sodio al 10% y una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, eluyente: DCM/EtOAc; gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener el producto deseado (11,79 g). UPLC-MS 1: m/z 363,9 $[M-H]^-$, t_R = ,1,26 min.

Paso 2: (2*S*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XVI-b)

A una solución agitada de (*S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XVI-a) (24,17 g, 65,9 mmol) en THF (500 mL) se agregó bromuro de metil magnesio (30,8 mL, 92 mmo, 3 M en Et_2O) a -50°C y la mezcla de reacción se dejó entibiar a -30°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue apagada a -30°C con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla fue lavada con una solución saturada de cloruro de amonio, extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución

salina, secados (Na_2SO_4) y concentrados. El producto crudo fue triturado en DCM y filtrado para obtener el producto deseado. Se aisló más producto por concentración del filtrado y purificación del residuo por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente: 0% a 30% EtOAc). Ambas porciones de producto fueron combinadas para obtener el compuesto del título (24,53 g) como una mezcla de diaestereoisómeros. UPLC-MS 1: m/z 380,0 $[M-H]^-$, t_R = ,1,20 min (co-elución de los diaestereoisómeros).

Paso 3: (2*S*)-2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XVI-c)

A RT se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (100 mL, 200 mmol, 2M en THF) a una solución agitada de (2*S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XVI-b) (25,5 g, 66,6 mmol) en THF (400 mL) y la agitación a 80°C continuó durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición cuidadosa de MeOH a 0°C y se agitó durante la noche a RT. Se evaporaron THF y MeOH bajo presión reducida. Se agregaron EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (Na_2SO_4) y concentrados. El producto crudo fue triturado en DCM y filtrado para obtener el producto deseado. El filtrado concentrado fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 10% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener un producto adicional. Ambas porciones de producto fueron combinadas para obtener el compuesto del título (18,7 g) como una mezcla de diaestereoisómeros. UPLC-MS 1: m/z 386,0 $[M+H]^+$, t_R = ,0,64 min y 0,78 min.

Paso 4: (*R*)-(4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVI-d)

A una solución agitada de (2*S*)-2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XVI-c) (18,73 g, 48,4 mmol) en DCM (200 mL) se agregó $BF_3.OEt_2$ (12,3 mL, 97 mmol) a 0°C y se continuó agitando a RT durante 6 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados (Na_2SO_4) y concentrados para obtener el compuesto del título. UPLC-MS 1: producto no ionizable; t_R = 0,84 min.

Paso 5: (*R*)-terc-butil ((4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI-e)

A 0°C se agregó TEA (13,5 mL, 97 mmol) seguido por Boc-anhídrido (16,9 mL, 72,7 mmol) a una solución agitada de (*R*)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVI-d) (17,86 g, 48,4 mmol) en DCM (250 mL) y se continuó agitando a RT durante 2,5 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (Na_2SO_4) y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc. gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el producto

del título (20,17 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: producto no ionizable; t_R = 1,46 min; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 - 7,22 (m, 6H), 6,97 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

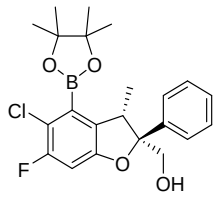
Paso 6: terc-butil (((2*S*,3*S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI-f)

TEA (30 mL, 215 mmol) y 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (18,7 g, 86 mmol) fueron agregados a una solución agitada de (*R*)-terc-butil ((4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI-e) (20,17 g, 38,7 mmol) en DCE (400 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 18 h. Durante las próximas 72 h se agregó más TEA (en total: 78 mL, 559 mmol) y 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (en total: 48,6 g, 222 mmol) en 3 porciones hasta completar la reacción. Se agregaron agua y solución salina y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM nuevamente. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por dos cromatografías flash consecutivas (sílice, heptano/DCM, gradiente: 0% a 100% DCM) y (sílice, heptano/EtOAC, gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el producto del título (15,7 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 370,1/372,1 $[M+H-Boc]^+$, t_R = 1,46 min; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,11 (m, 6H), 6,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H). Solamente se aisló un estereoisómero y se le asignó la estereoquímica absoluta indicada por comparación de su espectro ^{1}H RMN con el espectro ^{1}H RMN de los intermedios estructuralmente relacionados C-XI-g y C-XI-h.

Paso 7: Terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI)

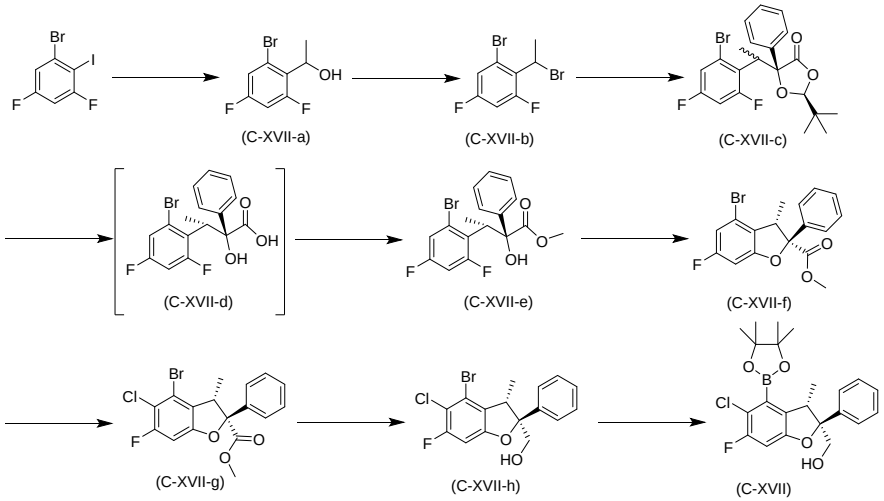
Una suspensión de terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI-f) (6,8 g, 14,44 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,50 g, 21,7 mmol), KOtBu (2,269 g, 20,22 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,180 g, 1,444 mmol) en tolueno (72 mL) fue agitada a 105°C durante 6 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Celite y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, eluyente ciclohexano/EtOAc, gradiente EtOAc 0% a 20%) para obtener el producto deseado (4,47 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,46 – 6,41 (m, 1H). 3,76 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 1,33 – 1,30 (m, 15H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 518,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 min.

Síntesis de ((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII):



(C-XVII)

Esquema de Reacción CXVII:



Paso 1: 1-(2-Bromo-4,6-difluorofenil)etan-1-ol (C-XVII-a)

Se ejecutaron dos reacciones en paralelo de la siguiente manera. A una solución agitada de 1-bromo-3,5-difluoro-2-yodobenceno (500 g, 1,57 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (5000 mL) se agregó litio.cloro(isopropil)magnesio cloruro (1,3 M, 1,89 mol, 1,45 L) por goteo a -65°C bajo N_2. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a -65°C antes de agregar acetaldehído (138,15 g, 3,14 mol) por goteo. La agitación de la mezcla de reacción a -65°C continuó durante 30 min. Para el tratamiento Se agregó una solución saturada de NH_4Cl a lo que siguió la extracción con MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto racémico del título (800 g) como un aceite incoloro que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}HRMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,43 (td, J= 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 2,4, 9,2, 11,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 1,41 (d, J= 6,4 Hz, 3H).

Paso 2: 1-Bromo-2-(1-bromoetil)-3,5-difluorobenceno (C-XVII-b)

Se ejecutaron cinco reacciones en paralelo de la siguiente manera. A una solución agitada de 1-(2-bromo-4,6-difluorofenil)etan-1-ol (C-XVII-a) (220,0 g, 928,11 mmol) en DCM (4000 mL) se agregaron CBr_4 (461,68 g, 1,39 mol) y PPh_3 (365,15 g, 1,39 mol) bajo N_2 a 0°C y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida. Los cinco lotes de producto crudo fueron combinados y purificados por cromatografía flash (sílice, PE) seguido por destilación a 100°C para obtener el producto del título (1,10 kg) como un racemato.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,52 (td, *J*= 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J*= 2,4, 9,2, 11,6 Hz, 1H), 5,71 - 5,52 (m, 1H), 2,03 (dd, *J*= 2,0, 7,2 Hz, 3H).

Paso 3: (2S,5S)-5-(1-(2-Bromo-4,6-difluorofenil)etil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (C-XVII-c)

Se ejecutaron seis reacciones en paralelo de la siguiente manera. A una suspensión agitada de 1-bromo-2-(1-bromoetil)-3,5-difluorobenceno (C-XVII-b) (185 g, 616,8 mmol) y (2S,5S)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (CAS 81036-97-7) (203,79 g, 925,2 mmol) en DMF (2500 mL) se agregó NaH (37,0 g, 925,2 mmol, 60% en aceite mineral) bajo N_2 a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a 0°C. Para el tratamiento la mezcla fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente: 0% a 5% EtOAc) para obtener el compuesto del título (810 g) como una mezcla de diaestereoisómeros como un aceite amarillo claro.

Paso 4: Metil (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoato (C-XVII-e)

Se ejecutaron cuatro reacciones en paralelo de la siguiente manera. A una solución agitada de (2S,5S)-5-(1-(2-bromo-4,6-difluorofenil)etil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (C-XVII-c) (202 g, 459,8 mmol) en MeOH (2800 mL) se agregó metanolato de sodio (331,23 g, 708 mL, 1,84 mol, 30% en MeOH) a RT y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Los cuatro lotes de producto crudo fueron combinados y purificados por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente: 0% a 5% EtOAc) para obtener el producto del título (60 g) **como un aceite incoloro** con un exceso enantiomérico de 82%: SFC Quiral: Chiralcel OD-3, 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/etanol (0,05% DEA), gradiente: de 95/5 a 60/40 en 5,5 min y retención a 60/40 durante 3 min, luego 95/5 durante 1,5 min; temperatura de la columna 40ºC, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, t_R = 1,94 min; UPLC-MS 1: no ionizable, t_R = 1,24 min (otro diaestereoisómero metil (2S,3R)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoato: UPLC-MS 1: no ionizable, t_R = 1,31 min).

Además, el pH de las capas acuosas combinadas fue ajustado a pH= 3~4 con 1 N HCl y fueron retro extraídas con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados para obtener el subproducto de ácido carboxílico crudo ácido (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoico (C-XVII-d) (460 g) como un polvo incoloro: ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, *J*= 1,6, 6,8 Hz, 3H). UPLC-MS 1: no ionizable, t_R = 1,04 min (otro diaestereoisómero ácido (2S,3R)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoico: UPLC-MS 1: no ionizable, t_R = 1,13 min).

Una suspensión de ácido (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoico (C-XVII-d) (460,0 g, 1,24 mol), CH_3I (209,4 g, 91,85 mL, 1,48 mol) y K_2CO_3 (256,9 g, 1,86 mol) en acetona (4600 mL) fue agitada a RT durante 6 h. La mezcla fue apagada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice PE/EtOAc, gradiente: 0% a 2% EtOAc) para obtener una cantidad adicional del producto del título (67 g, exceso enantiomérico 80%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 3H).

Paso 5: Metil (2S,3S)-4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-f)

A 0°C se agregó NaH (7,65 g, 191,33 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de metil (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoato (C-XVII-e) (67 g, 173,94 mmol) en DMF (644 mL) bajo N_2. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 0°C durante 1 h antes de ser apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue suspendido en n-hexano y agitado durante 30 min. El sólido fue recolectado por filtración y secado bajo HV para obtener el compuesto del título (54 g) como un polvo incoloro con un exceso enantiomérico de 90%. SFC Quiral: ChiralPak-AD-3, 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/etanol (0,05% DEA), gradiente: de 95/5 a 60/40 en 5,5 min y retención a 60/40 durante 3 min, luego 95/5 durante 1,5 min; temperatura de la columna 40ºC, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, t_R = 1,71 min. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 3,92 (q, *J*= 6,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).

Paso 6: Metil (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-g)

A una solución agitada de metil (2S,3S)-4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-f) (54 g, 147,87 mmol) en ACN (920 mL) se agregaron N-clorosuccinimida (19,75 g, 147,87 mmol) y ácido 4-metilbencensulfónico hidrato (42,2 g, 221,80 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 60°C durante 12 h antes de ser apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las mismas condiciones de reacción se aplicaron a un segundo lote de metil (2S,3S)-4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-f) (51g). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido fue suspendido en n-hexano y agitado durante 30 min. El sólido fue recolectado por filtración y secado bajo HV para obtener el producto del título (115 g) como un polvo incoloro con un exceso enantiomérico de 82%. SFC Quiral: Chiralpak AD-3, 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/IPA (0,05% DEA), gradiente: de 95/5 a 60/40

en 5,5 min y retención a 60/40 durante 3 min, luego 95/5 durante 1,5 min; temperatura de la columna 40ºC, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, t_R = 2,55 min. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,75 - 7,55 (m, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,32 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).

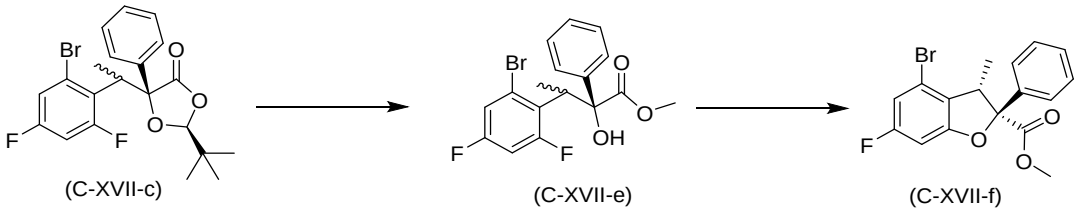
Paso 7: ((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII-h)

Se ejecutaron tres reacciones en paralelo de la siguiente manera. Se agregó $LiBH_4$ (5,01 g, 230,21 mmol) en porciones a una solución agitada de metil (2S,3S)-4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-g) (46,0 g, 115,1 mmol) en una mezcla de THF (620 mL) y MeOH (14,75 g, 18,63 mL, 460,4 mmol) bajo N_2. La suspensión resultante fue agitada durante 60 min a 10°C. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue disuelto en MeOH y purificado por SFC quiral (Celulosa-2, 300mm x 50mm D.I., 10 µm, CO_2/EtOH (0,1% amoníaco); 7:3, 38ºC, velocidad de flujo: 200 mL/min, 2,5 mL/inyección, tiempo de ciclo 2,5 min) para obtener el producto del título (110 g) como un aceite amarillo claro con un exceso enantiomérico de 99% (SFC Quiral: Lux Celulosa-2, 150mm x 4,6mm D.I., 3 µm, CO_2/EtOH (0,05% DEA), gradiente: de 95/5 a 60/40 en 5,5 min y retención a 60/40 durante 3 min, luego 95/5 durante 1,5 min; temperatura de la columna 40ºC; velocidad de flujo: 2,5 mL/min, t_R = 4,24 min). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,08 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dq, *J*= 5,8, 13,6 Hz, 2H), 3,56 (q, *J*= 6,8 Hz, 1H), 1,44 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).

Paso 8: ((2S,3S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII)

A 60°C se agregó aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (4,39 g, 5,38 mmol) a una suspensión agitada de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII-h) (20 g, 53,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (20,50 g, 81 mmol) e hidróxido de potasio (6,04 g, 108 mmol) en tolueno (200 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 3 h antes de ser filtrada por Celite y concentrada bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado dos veces por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto del título (16,7 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,7, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: m/z 463,3 [M+formato]$^-$, t_R = 1,30 min.

Procedimiento alternativo para la conversión de C-XVII-c en C-XVII-f:



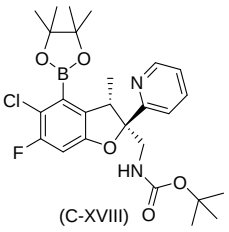
Paso 1: Metil (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoato (C-XVII-e)

Se ejecutaron dos reacciones en paralelo de la siguiente manera. A una solución agitada de (2S,5S)-5-(1-(2-bromo-4,6-difluorofenil)etil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (C-XVII-c) (425 g, 967 mmol) en MeOH (4500 mL) se agregó metanolato de sodio (261 g, 1,45 mol, 30% en MeOH) a RT y se continuó agitando a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue vertido en una solución de NH_4Cl (200 g) y ácido cítrico (40 g) en agua 2,5 L) La capa orgánica fue separada y lavada con solución salina (1 L), secada y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el producto del título (800 g) como una mezcla de diaestereoisómeros y usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

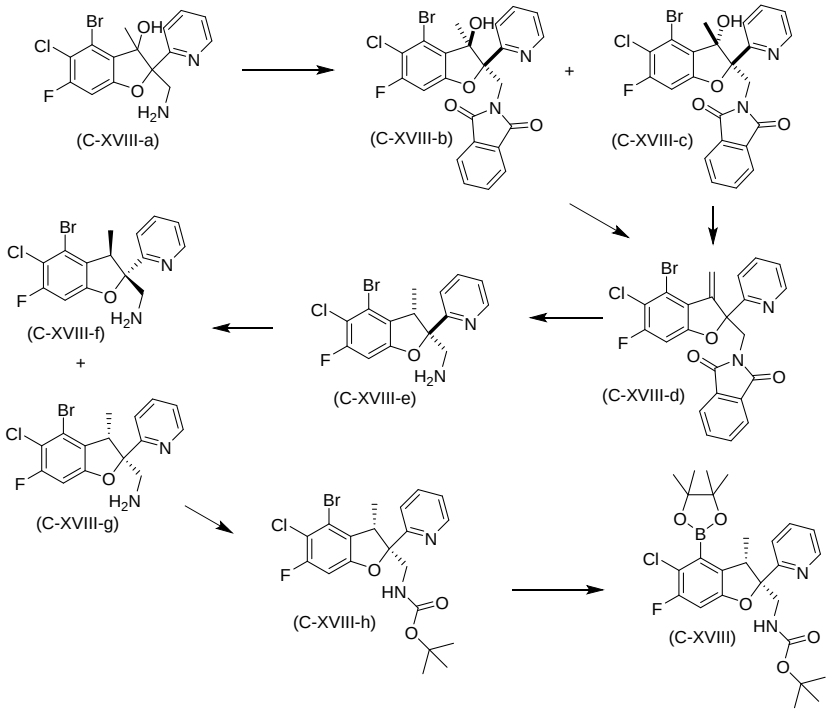
Paso 2: Metil (2S,3S)-4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XVII-f)

Se ejecutaron tres reacciones en paralelo de la siguiente manera. A 15°C se agregó NaH (40,2 g, 1,00 mol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de metil (2S,3S)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-fenilbutanoato (C-XVII-e) (430 g, 1,12 mol) en NMP (2,6 L) bajo N_2. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 15°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue vertida en una solución saturada de NH_4Cl (5 L) y extraída tres veces con TBME (2 L) antes de ser apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída tres veces con MTBE (2 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (3 L), secadas, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc, gradiente: 2% a 20% EtOAc) para obtener un sólido amarillo (360 g) El sólido fue recristalizado a partir de PE/acetato de etilo (1,8 L, calentado 70°C con agitación para disolver todo el sólido y se dejó enfriar a 10°C, el sólido fue recolectado por filtración). El producto del título (260 g) fue aislado como un sólido incoloro con un exceso enantiomérico de >99%. SFC Quiral: ChiralPak AD-3, 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/etanol (0,05% DEA), gradiente: de 95/5 a 60/40 en 5,5 min y retención a 60/40 durante 3 min, luego 95/5 durante 1,5 min; temperatura de la columna 40°C, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, t_R = 1,72 min. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 3,92 (q, *J*= 6,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H). Además, se aisló un segundo lote del compuesto del título (100 g) con una pureza de 70%.

Síntesis de terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII):



Esquema de Reacción C-XVIII:



2-(Aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XVIII-a) como una mezcla diaestereomérica se preparó a partir de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e) y 2-bromo-2-(piridin-2-il)acetonitrilo de acuerdo con los procesos delineados en la síntesis de los intermedios (C-XIV) y (C-XVI).

Paso 1: 2-(((2R*,3R*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-b) y 2-(((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-c)

A una solución agitada de 2-(aminometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XVIII-a) (7,43 g, 17,4 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó anhídrido ftálico (2,84 g, 19,2 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a 105°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada y se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/EtOAc, gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener los compuestos del título como polvos incoloros:

2-(((2R*,3R*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-b) (1,44 g). UPLC-MS 1: m/z 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 min.

2-(((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-c) (5,82 g): UPLC-MS 1: m/z 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,22 min.

Paso 2: 2-((4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-d)

Una solución de 2-(((2R*,3R*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-b) (5,47 g, 6,8 mmol) y TFA (25 mL, 324 mmol) en DCM (25 mL) fue agitada a RT durante 18 h. La mezcla de reacción fue agregada a una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/EtOAc, gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (3,15 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 499,0/501,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (dt, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 5H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H).

La misma reacción fue repetida con 2-(((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-c) (3,8 g, 7,3 mmol) para obtener el compuesto del título (2,06 g). La reacción fue interrumpida luego de 5 d y quedó material de partida sin reaccionar.

Paso 3: ((2R*,3S*)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVIII-e)

A una solución agitada de 2-((4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (C-XVIII-d) (5,2 g, 10,1 mmol) en DCE (100 mL) se agregó TEA (2,81 mL, 20,19 mmol) seguido por 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (4,38 g, 20,2 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a 75°C durante 14 h. Se agregaron más TEA (1,4 mL, 10,1 mmol) y 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (2,2 g, 10,1 mmol) y la agitación a 75°C continuó durante 8 h. Se agregaron DCM y agua. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El intermedio crudo fue disuelto en EtOH (125 mL), se agregó hidrato de hidrazina (1,22 mL, 25,2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada, luego fue absorbida en EtOAc y agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N

amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 10% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (7,43 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 371,0/373,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dt, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (s, 2H).

Paso 4: ((2S,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVIII-f) y ((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVIII-g)

Racémico ((2R*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVIII-e) (4,63 g, 12,46 mmol) fue sometido a SFC preparativa quiral (ChiralPak AD-H 250x30 mm D.I., 5µm, CO_2/IPA (+1% isopropilamina) 3:1, velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de la columna 40°C) para obtener los compuestos del título como enantiómeros separados en un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente.

((2S,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (2,47 g) (C-XVIII-f): SFC quiral (ChiralPak AD-H 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/IPA (+1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 3,06 min

((2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (2,32 g) (C-XVIII-g): SFC quiral (ChiralPak AD-H 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/IPA (+1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 4,05 min

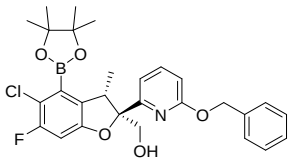
Paso 5: Terc-butil (((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII-h)

((2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XVII-g) (2,25 g, 6,1 mmol) fue convertido en el compuesto del título (2,86 g) siguiendo las condiciones de reacción similares para la síntesis del intermedio C-I-p (paso 14 del intermedio C-I). UPLC-MS 1: m/z 471,2/473,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 min.

Paso 6: Terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII)

Se convirtió terc-butil (((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVII-h) (2,88 g, 6,1 mmol) en el compuesto del título siguiendo las condiciones de reacción similares para la síntesis del intermedio C-XVI (paso 7 del intermedio C-XVI). UPLC-MS 1: m/z 519,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,48 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,39 – 3,22 (m, 1H), 1,33 – 1,12 (m, 24H).

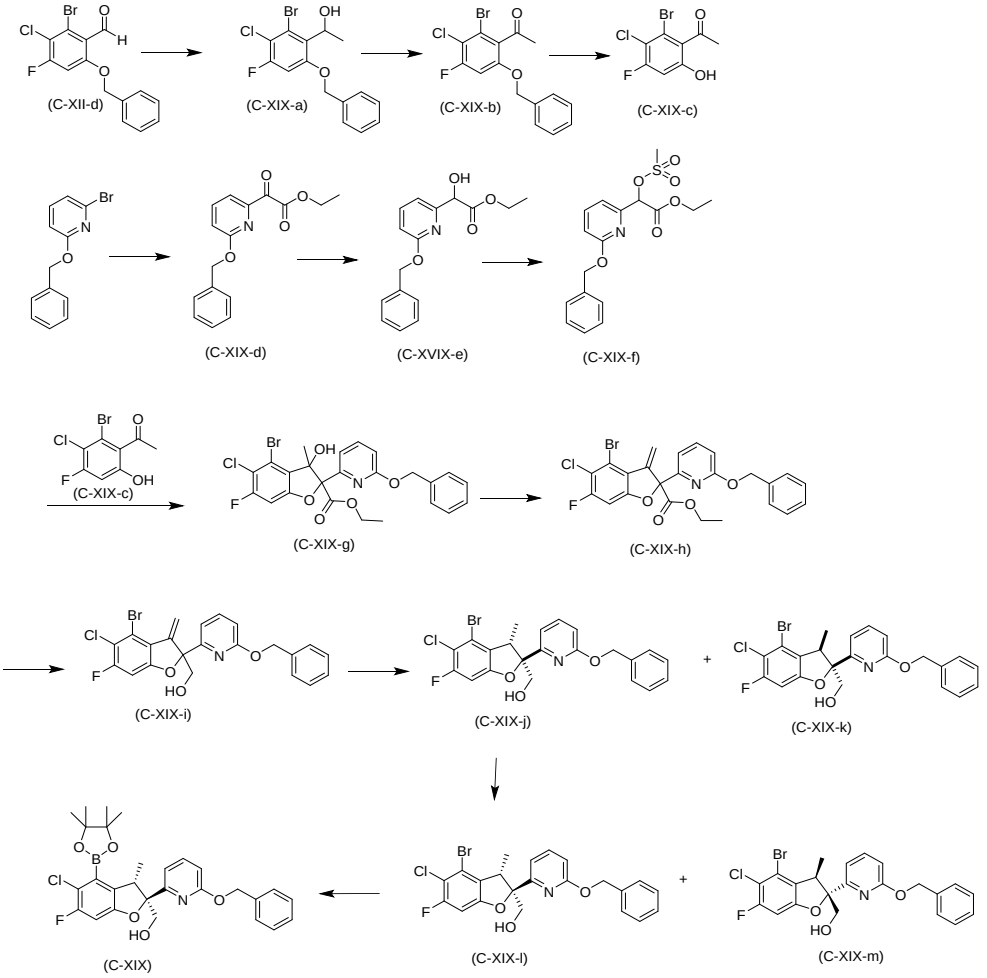
Síntesis de ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX):



(C-XIX)

.

Esquema de Reacción C-XIX:



Paso 1: 1-(6-(Benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorofenil)etanol (C-XIX-a)

A -30°C se agregó bromuro de metil magnesio (67,9 mL, 204 mmol, 3 M en Et_2O) a una solución de 6-(benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorobenzaldehído (C-XII-d) (50,0 g, 146 mmol) en THF (570 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (51,8 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 357,1 $[M-H]^-$, t_R = 1,28 min.

Paso 2: 1-(6-(Benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorofenil)etanona (C-XIX-b)

A 0°C se agregó periodinano de Dess-Martin (69,4 g, 164 mmol) a una solución de 1-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorofenil)etanol (C-XIXI-a) (51,1 g, 136 mmol) en DCM (640 mL) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a RT. La agitación a RT continuó durante 12 h antes de agregar una solución saturada de $NaHCO_3$/tiosulfato de sodio al 10% (800 mL). La fase orgánica

fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue triturado en Et_2O/heptano 4:1 (300 mL), recolectado por filtración y secado bajo HV. El producto aislado fue disuelto en DCM, extraído nuevamente con $NaHCO_3$/tiosulfato de sodio al 10% (800 mL) y triturado en Et_2O/heptano 4:1 (250 mL) para obtener el compuesto del título (56,0 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 373,9 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,29 min.

Paso 3: 1-(2-Bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (C-XIX-c)

Una mezcla de 1-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-cloro-4-fluorofenil)etanona (C-XIX-b) (41,0 g, 115 mmol) y PtO_2 (6,51 g, 28,7 mmol) en THF (460 mL) en un matraz bajo agitación fue agitada bajo 0,1 bar de presión de H_2 durante 17 h. Los sólidos fueron eliminados por filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (32,2 g). UPLC-MS 1: m/z 265,0 $[M-H]^-$, t_R = 0,95 min.

Paso 4: Etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-oxoacetato (C-XIX-d)

A -78 °C se agregó n-BuLi (36,3 mL, 91 mmol, 2,5 M en hexano) a una solución agitada de 2-benciloxi-6-bromopiridina (20 g, 76 mmol) en THF (120 mL) y la agitación a -78°C continuó durante 30 min. Esta solución fue agregada por goteo mediante una cánula a una solución agitada de dietil oxalato (12,4 mL, 91 mmol) en THF (200 mL) a -78 °C. 15 min luego del final de la adición, la mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 25% EtOAc) para obtener el compuesto del título (16,5 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 286,1 $[M+-H]^+$, t_R = 1,18 min.

Paso 5: Etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-hidroxiacetato (C-XIX-e)

A RT se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (24,52 g, 116 mmol) a una solución agitada de etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-oxoacetato (C-XIX-d) (16,5 g, 57,8 mmol) en EtOH (102 mL), agua (34 mL) y AcOH (17 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (11,8 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 288,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,00 min.

Paso 6: Etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-((metilsulfonil)oxi)acetato (C-XIX-f)

A 0°C ser agregó anhídrido metanosulfónico (10,72 g, 61,6 mmol) a una solución agitada de etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-hidroxiacetato (C-XIX-e) (13,1 g, 41,0 mmol) y TEA (17,2 mL, 123 mmol) en DCM (120 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para

obtener el compuesto del título (16,2 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 366,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 min.

Paso 7: Etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIX-g)

A RT se agregó etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-((metilsulfonil)oxi)acetato (C-XIX-f) (15,88 g, 40,8 mmol) a una solución agitada de 1-(2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (C-XIX-c) (9,50 g, 35,5 mmol) y K_2CO_3 (7,36 g, 53,3 mmol) en DMF (100 mL). Luego de agitar a RT durante 40 h se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título (17,29 g) como una mezcla de diaestereoisómeros. UPLC-MS 1: m/z 536,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,37 y 1,39 min.

Paso 8: Etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIX-h)

A RT se agregó trietilamina (18,6 mL, 134 mmol) seguida por anhídrido metanosulfónico (9,31 g, 53,5 mmol) a una solución agitada de etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIX-g) (17,29 g, 26,7 mmol) en DCM (200 mL). Luego de 4 h se agregó agua y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (14,83 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 518,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,52 min.

Paso 9: (2-(6-(Benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-i)

A 0°C se agregó borohidruro de sodio (1,46 g, 38,6 mmol) a una solución agitada de etil 2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIX-h) (14,83 g, 25,7 mmol) en MeOH (200 mL) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a RT. Luego de 1 h, se agregó borohidruro de sodio (1,460 g, 38,6 mmol) nuevamente. Durante el transcurso de 12 h se agregaron tres partes más de borohidruro de sodio (1,460 g, 38,6 mmol). Para el tratamiento, se agregó acetona, la mezcla de reacción fue concentrada y diluida en EtOAc/agua. La fase orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (7,80 g). UPLC-MS 1: m/z 476,1 $[M+-H]^+$, t_R = 1,42 min.

Paso 10: ((2S*,3S*)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-j) y ((2S*,3R*)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-k)

A RT se agregaron 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (10,8 g, 49,8 mmol) y TEA (17,4 mL, 125 mmol) a una solución agitada de (2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metileno-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-i) (11,88 g, 24,9 mmol) en DCE (250 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 5 h. Se agregó más 3-nitrobencenosulfonil hidrazina (5,4 g, 24,9 mmol) y TEA (8,7 mL, 62,3 mmol) y la agitación a 70°C continuó durante 16 h. Se agregó agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. Los dos compuestos del título fueron aislados mediante dos cromatografías flash consecutivas (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc y gradiente: 0% a 20% EtOAc): ((2S*,3S*)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-j) (9,11 g, polvo incoloro): UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,41 min. ((2S*,3R*)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-k) (1,56 g, polvo incoloro): UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,45 min.

Paso 11: ((2S,3S)-2-(6-(Benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-l) y ((2R,3R)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-m)

El racemato ((2S*,3S*)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-j) (8,8 g) fue sometido a SFC quiral (ChiralCel OJ, 250×30mm D.I., 5 µm. CO_2/MeOH (0,1% amoníaco) 7:3, temperatura de la columna 38ºC, velocidad de flujo: 65 mL/min, tiempo de ciclo 4 min) para obtener los dos enantiómeros ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-l) (4,02 g) y ((2R,3R)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-m) (3,91 g) con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

((2S,3S)-2-(6-(Benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-l): SFC Quiral: (ChiralCel OJ 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/MeOH (0,05% DEA) 5 a 40%, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, temperatura de la columna 35°C) t_R = 5,01 min; UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 min.

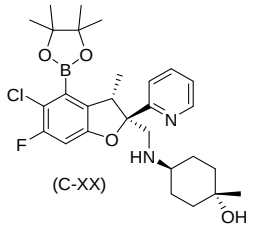
((2R,3R)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-m): SFC Quiral: (ChiralCel OJ 150x4,6 mm D.I., 3µm, CO_2/MeOH (0,05% DEA) 5 a 40%, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, temperatura de la columna 35°C) t_R = 4,61 min; UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 min.

Paso 12: ((2S,3S)-2-(6-(Benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX)

A una solución agitada de ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX-l) (2,00 g, 4,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,59 g, 6,3 mmol) y KOH (0,47 g, 8,4 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,34 g, 0,42 mmol) a 60°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 2 h. La mezcla de

reacción fue filtrada por Celite y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,65 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 21,5, 12,3 Hz, 2H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 1,31 – 1,27 (m, 15H). UPLC-MS 1: m/z 526,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 min.

Síntesis de (trans)-4-((((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C-XX):



(C-XX)

El compuesto del título fue sintetizado de la misma forma que ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX) a partir de 1-(2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (C-XIX-c) y etil 2-bromo-2-(piridin-2-il)acetato. El intermedio ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (véase a continuación) fue oxidado al aldehído correspondiente ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) a lo que siguió una aminación reductiva con trans-4-amino-1-metilciclohexanol (comparar con la síntesis alternativa del Ejemplo 114a) y la formación del boronato. UPLC-MS 1: m/z 531,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 min.

El intermedio racémico ((2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol fue sometido a SFC quiral (ChiralPak IG, 250×30mm, 5 µm, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los enantiómeros separados con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente:

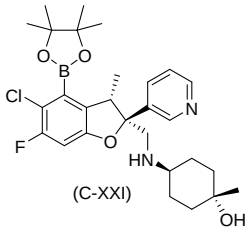
((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol:

SFC quiral (ChiralPak IG, 250×4,6mm, 5µm, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, velocidad de flujo: 3 mL/ min): t_R = 4,20 min.

((2R,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol:

SFC quiral (ChiralPak IG, 250×4,6mm, 5µm, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, velocidad de flujo: 3 mL/ min): t_R = 5,20 min.

Síntesis de (trans)-4-((((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C-XXI):



(C-XXI)

.

El compuesto del título fue sintetizado de la misma forma que ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX) a partir de 1-(2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (C-XIX-c) y etil 2-bromo-2-(piridin-3-il)acetato. El intermedio ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (véase a continuación) fue oxidado al aldehído correspondiente ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) a lo que siguió la aminación reductiva con trans-4-amino-1-metilciclohexanol (comparar con la síntesis alternativa del Ejemplo 114a) y la formación del boronato. UPLC-MS 1: m/z 531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 min.

El intermedio racémico ((2S*,3S*)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol fue sometido a HPLC quiral (ChiralPak IG, 250×30mm, 5 µm, heptano/(EtOH + 0,1% DEA) 1:1, velocidad de flujo: 20 mL/ min) para obtener los enantiómeros separados con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente:

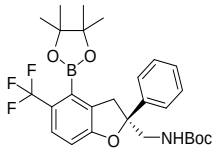
((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol:

SFC quiral (ChiralPak IG, 250×4,6mm, CO_2/(MeOH + 0,1% NH_3) 6:4, velocidad de flujo: 3 mL/ min): t_R = 3,71 min.

((2R,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol:

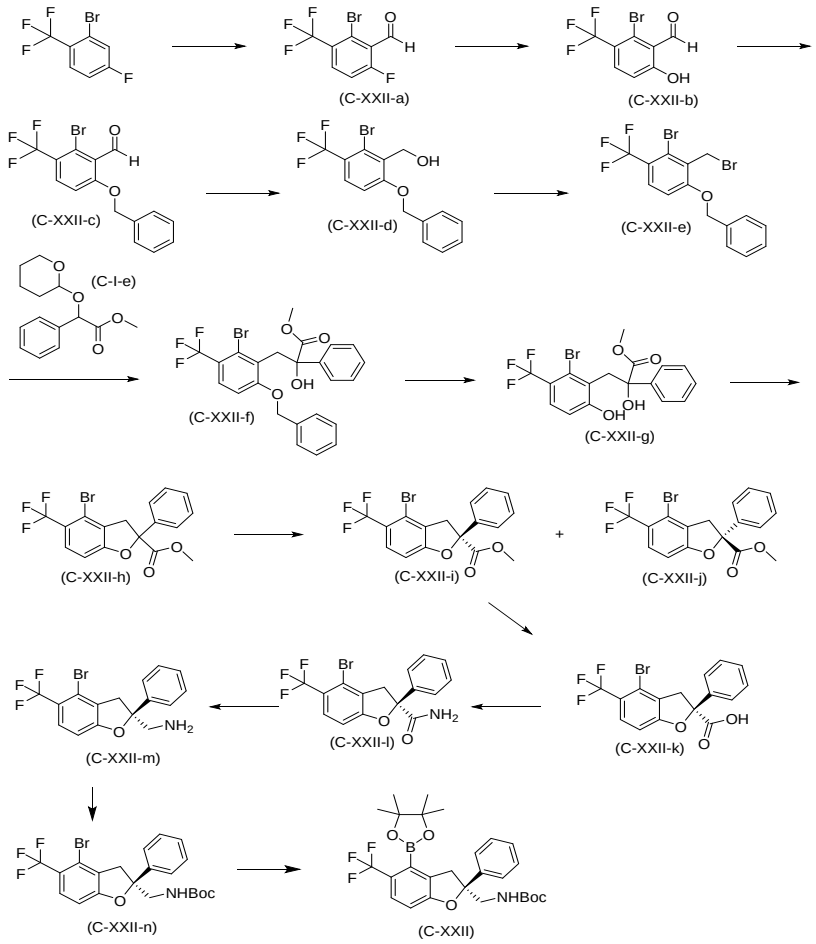
SFC quiral (ChiralPak IG, 250×4,6mm, CO_2/(MeOH + 0,1% NH_3) 6:4, velocidad de flujo: 3 mL/ min): t_R = 2,81 min.

Síntesis de terc-butil (S)-((2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXII)



(C-XXII)

Esquema de Reacción C-XXII:



Paso 1: 2-Bromo-6-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-a)

Se agregó LDA (53,5 mL, 107 mmol, 2 M en THF/heptano/etilbenceno) a una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (20 g, 82 mmol) en THF (400 mL) en el término de 1 min y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 5 min. Se agregó una solución de N-metilformanilida (10,67 mL, 86 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción fue apagada a -78°C con una solución de cloruro de amonio acuosa. Se agregó EtOAc seguido por una solución saturada de NH_4Cl. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue triturado en Et_2O para obtener un sólido blanco (descartado) y el filtrado fue absorbido en gel de sílice, secado a 40°C bajo vacío y purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el producto deseado (14,3 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,4 Hz, 1H).

Paso 2: 2-Bromo-6-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-b)

A 0°C se agregó NaH (2,00 g, 50,1 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de 2-(trimetilsilil)etanol (6,67 mL, 46,5 mmol) en DMF (60 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 15 min. Se agregó una solución de 2-bromo-6-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-a) (10 g, 35,8 mmol) en DMF (10 mL) y se continuó agitando a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue tratado

con TBAF (4,68 g, 17,9 mmol) en THF (100 mL) durante 4,5 h a RT. Se agregó agua y el pH se ajustó a 5 con 2 N HCl. La capa acuosa fue extraída con Et_2O, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (7,00 g) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 266,9/268,9 $[M-H]^-$. t_R = 1,16 min.

Paso 3: 6-(Benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-c)

Una mezcla de 2-bromo-6-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-b) (7,00 g, 25,0 mmol), bromuro de bencilo (3,27 mL, 27,5 mmol) y K_2CO_3 (5,18 g, 37,5 mmol) en DMF (70 mL) fue agitada a RT durante 20 h. Se agregaron EtOAc y agua. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (8,49 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 6H), 5,32 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 358,9/361,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,32 min.

Paso 4: (6-(Benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol (C-XXII-d)

Se agregó $NaBH_4$ (0,850 g, 22,5 mmol) a una suspensión agitada de 6-(benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído (C-XXII-c) (8,49 g, 22,5 mmol) en MeOH (100 mL) a 0°C y se continuó agitando a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue apagada con acetona y concentrada. Se agregaron DCM y agua. La fase orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 10% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (7,5 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 378,0/380,0 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,22 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Paso 5: 1-(Benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (C-XXII-e)

Se agregó CBr_4 (9,52 g, 28,7 mmol) a una solución agitada de (6-(benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol (C-XXII-d) (7,515 g, 19,1 mmol) y PPh_3 (7,53 g, 28,7 mmol) en DCM (150 mL) a 0°C y se continuó agitando durante 4 h. Se agregaron DCM y una solución de 0,5 N NaOH. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (7,51 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,79 (s, 2H).

Paso 6: Metil 3-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-XXII-f)

Se agregó LDA (15,30 mL, 30,6 mmol, 2 M en THF/heptano/etilbenceno) dentro de los 5 min a una solución agitada de metil 2-fenil-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acetato (C-I-e) (6,58 g, 25,5 mmol) en THF (150 mL) a -78°C. Luego de 30 min una solución de 1-(benciloxi)-3-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (C-XXII-e) (7,51 g, 17,00 mmol) en THF (50 mL) fue agregada durante 10 min. Luego de 30 min a -78°C el baño de enfriamiento fue retirado. La suspensión blanca se transformó en una solución transparente cuando la temperatura alcanzó 0°C. La agitación a 0°C continuó durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución de cloruro de amonio acuosa y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue disuelto en ACN (50 mL) y tratado con 2 N HCl (30 mL) a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue vertida en una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue triturado en Et_2O para obtener una primera porción del compuesto del título como un polvo incoloro. El filtrado fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener una segunda porción del compuesto del título. Ambas porciones fueron combinadas (6,94 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 8H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 509,0/511,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,45 min.

Paso 7: Metil 3-(2-bromo-6-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-XXII-g)

Una mezcla de metil 3-(6-(benciloxi)-2-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-XXII-f) (6,94 g, 13,6 mmol) y Ra-Ni (1,5 g, 17,51 mmol) en MeOH (140 mL) fue agitada bajo presión atmosférica de H_2 a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite y concentrada. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (5,7 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 417,0/419,0 $[M-H]^-$. t_R = 1,22 min.

Paso 8: Metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-h)

Se agregó DIAD (2,88 mL, 14,8 mmol) a una solución agitada de metil 3-(2-bromo-6-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato (C-XXII-g) (5,7 g, 13,5 mmol) y PPh_3 (3,88 g, 14,8 mmol) en THF (80 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 20 h. Para el tratamiento la mezcla de reacción fue concentrada y se agregaron EtOAc y agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (5,13 g) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H). UPLC-MS 1: m/z 399,0/401,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,39 min.

Paso 9: (S)-Metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-i) y (R)-metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-j)

El racémico metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-h) (4,8 g, 11,96 mmol) fue separado por HPLC preparativa quiral (Chiralcel OJ, 500×100mm, 20 µm. heptano/IPA 80:20, velocidad de flujo: 120 mL/ min) para obtener los compuestos del título como enantiómeros puros con un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente:

(S)-Metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-i) (2,30 g): HPLC quiral (Chiralcel OJ-H, 250×4,6mm, 5 µm. heptano/IPA 80:20, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 8,20 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 418,0/419,9 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,39 min.

(R)-Metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-j) (1,90 g): HPLC quiral (Chiralcel OJ-H, 250×4,6mm, 5 µm. heptano/IPA 80:20, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 17,39 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 418,0/420,0 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,39 min.

Paso 10: Ácido (S)-4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXII-k)

A RT se agregó 2 N NaOH (28,7 mL, 57,3 mmol) a una solución agitada de (S)-metil 4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXII-i) (2,3 g, 5,7 mmol) en MeOH (30 mL) y THF (30 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. Los disolventes orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida, la capa acuosa remanente fue acidificada a pH 3 con 2 N HCl y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el producto del título (2,2 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 16,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,08 min.

Paso 11: (S)-4-Bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXII-l)

Se agregó cloruro de oxalilo (0,647 mL, 7,39 mmol) seguido por 3 gotas de DMF a una solución agitada de ácido (S)-4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXII-k) (2,2 g, 5,7 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C. El baño de hielo fue eliminado y se continuó agitando a RT durante 30 min. La solución de cloruro ácida fue lentamente agregada mediante un embudo de adición a hidróxido de amonio helado (40 mL, 308 mmol, 30% en agua). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. Se agregaron DCM y agua y la mezcla fue filtrada por Celite. El filtrado fue extraído con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con

agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el producto del título (1,9 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,6 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 384,0/386,0 $[M-H]^-$. t_R = 1,15 min.

Paso 12: (S)-(4-Bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XXII-m)

Se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (10,02 mL, 20,04 mmol) a una solución agitada de (S)-4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXII-l) (1,94 g, 5,0 mmol) en THF (40 mL) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 18 h. Luego de enfriar a RT se agregó MeOH (10 mL). Luego de 30 min a RT, se agregó 1 N HCl (30 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 72 h. Se agregaron DCM y una solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 5% MeOH) para obtener el compuesto del título (1,58 g) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,23 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,85 min.

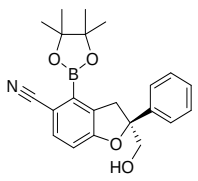
Paso 13: Terc-butil (S)-((4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXII-n)

La protección con Boc de (S)-(4-Bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XXII-m) se realizó según lo descripto para el intermedio C-I-p (paso 14 de la síntesis del intermedio C-I). UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H-Boc]^+$. t_R = 1,43 min.

Paso 14: Terc-butil (S)-((2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXII)

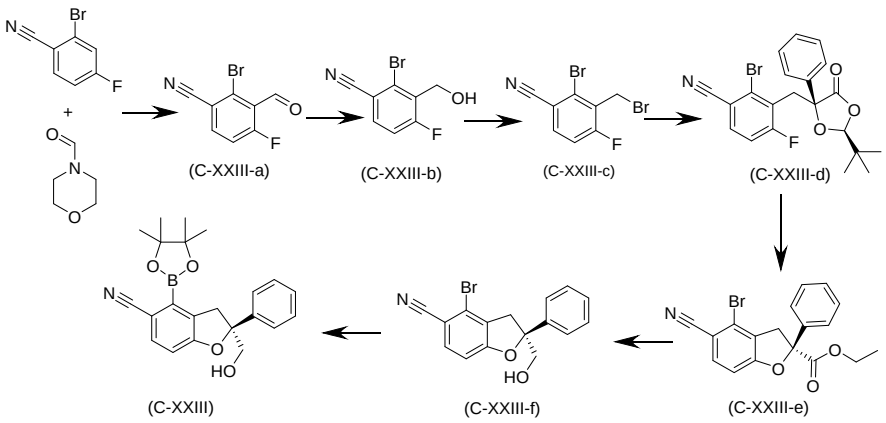
Se convirtió terc-butil (S)-((4-bromo-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXII-n) en el compuesto del título de forma similar al paso 15 de la síntesis del intermedio C-I. UPLC-MS 1: m/z 420,2 $[M+H]^+$. t_R = 1,49 min.

Síntesis de (S)-2-(hidroximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII):



(C-XXIII)

Esquema de Reacción C-XXIII:



Paso 1: 2-Bromo-4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (C-XXIII-a)

A -78°C se agregó una solución de LDA (31,5 mL, 63,0 mmol, 2 N en heptano) a una solución agitada de 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (10,5 g, 52,5 mmol) en THF (250 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a -78°C antes de agregar 4-formilmorfolina (6,33 mL, 63,0 mmol). La mezcla de reacción fue apagada con 0,1M de HCl (100 mL) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (9,2 g). UPLC-MS 1: m/z 224,0/226,0 $[M-H]^-$. t_R = 0,80 min.

Paso 2: 2-Bromo-4-fluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (C-XXIII-b)

A 0°C se agregó $NaBH_4$ (0,772 g, 20,4 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (C-XXIII-a) (9,3 g, 40,8 mmol) en MeOH (80 mL) bajo Ar y se continuó agitando a esta temperatura durante 60 min. La mezcla de reacción fue concentrada y apagada con una solución saturada de NH_4Cl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 70% EtOAc) para obtener el producto deseado (8,18 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,6 Hz), 4,63 (dd, J = 5,6, 2,5 Hz, 2H).

Paso 3: 2-Bromo-3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (C-XXIII-c)

A 0°C se agregaron CBr_4 (15,27 g, 46,0 mmol) y trifenilfosfina (12,07 g, 46,0 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (C-XXIII-b) (7,06 g, 30,7 mmol) en DCM (100 mL) bajo Ar. La agitación a 0°C continuó durante 30 min antes de apagar la mezcla de reacción mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el producto del título (7,43 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 4H), 3,23 – 3,19 (m, 4H).

Paso 4: 2-Bromo-3-(((2S,4S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo (C-XXIII-d)

A -78°C se agregó LDA (18,64 mL, 37,3 mmol, 2 M en THF) a una suspensión agitada de (2S,5S)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (CAS 81036-97-7) (8,21 g, 37,3 mmol) en THF (200 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 30 min antes de agregar una solución de 2-bromo-3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (C-XXIII-c) (8,4 g, 28,7 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta 0°C, fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el producto del título (12,21 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 449,2/451,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,37 min.

Paso 5: (S)-Etil 4-bromo-5-ciano-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXIII-e)

A 0°C una solución de etóxido de sodio (10,54 mL, 28,2 mmol, 21 % en peso de EtOH) fue agregada a una solución agitada de 2-bromo-3-(((2S,4S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo (C-XXIII-d) (12,21 g, 28,2 mmol) en EtOH (100 mL) y se continuó agitando a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 10% EtOAc) para obtener el producto del título (7,81 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 389,2/391,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,24 min.

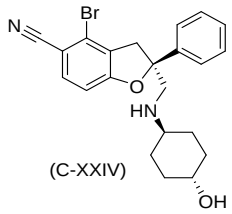
Paso 6: (S)-4-Bromo-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII-f)

A RT se agregó MeOH (2,72 mL, 67,3 mmol) y LiBH4 (1,465 g, 67,3 mmol) a una solución agitada de (S)-etil 4-bromo-5-ciano-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXIII-e) (6,26 g, 16,8 mmol) en THF (100 mL). Luego de 16 h la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto del título (4,20 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 347,1/349,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,04 min.

Paso 7: (S)-2-(Hidroximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII)

Se convirtió (S)-4-Bromo-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII-f) en el compuesto del título de forma similar al paso 15 de la síntesis del intermedio C-I. UPLC-MS 1: m/z 422,3 $[M+formato]^-$. t_R = 1,18 min.

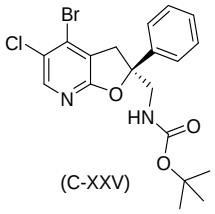
Síntesis de (S)-4-bromo-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIV):



(C-XXIV)

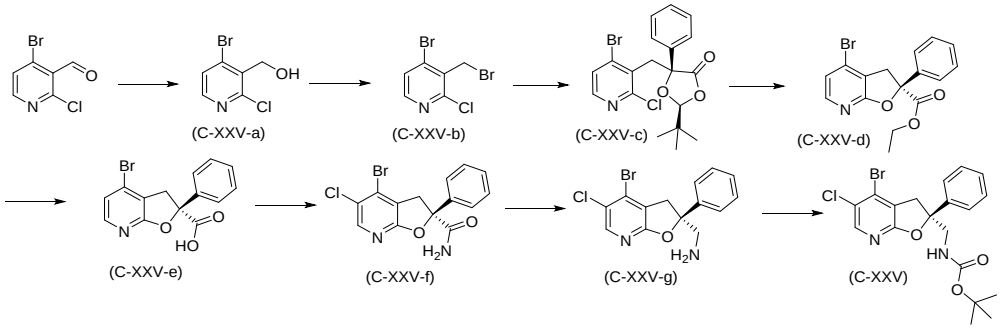
El compuesto del título fue preparado a partir de (S)-4-Bromo-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII-f) por oxidación ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) al correspondiente aldehído a lo que siguió la aminación reductiva con trans-4-aminociclohexanol usando $NaBH(OAc)_3$. UPLC-MS 1: m/z 427,2/429,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

Síntesis de terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato (C-XXV):



(C-XXV)

Esquema de Reacción XXV:



Paso 1: (4-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)metanol (C-XXV-a)

Se disolvió 4-bromo-2-cloronicotinaldehído (5,05 g, 24,8 mmol) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se agregó $NaBH_4$ (0,936 g, 24,76 mmol). La mezcla de reacción fue entibiada a RT y agitada durante 5 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc. La fase acuosa fue separada y extraída con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro, filtradas y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (5,19 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,52 min, no se observó ionización de masas.

Paso 2: 4-Bromo-3-(bromometil)-2-fluoropiridina (C-XXV-b)

Se disolvió (4-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)metanol (C-XXV-a) (3,91 g, 15,0 mmol) en DCM (40 mL) bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C; se agregaron PPh_3 (6,69 g, 25,5 mmol) y CBr_4 (8,45 g, 25,5 mmol). La solución resultante fue entibiada a RT y agitada

durante 2,5 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida; el residuo crudo fue purificado usando cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (3,17 g). UPLC-MS 1: t_R = 1,01 minutos, no se observó ionización de masas.

Paso 3: (2S,5S)-5-((4-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)metil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (C-XXV-c)

Se disolvieron 4-Bromo-3-(bromometil)-2-fluoropiridina (C-XXV-b) (2,32 g, 8,63 mmol) y (2S,5S)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (CAS 81036-97-7) (2,470 g, 11,22 mmol) en DMF (50 mL) bajo una atmósfera de Ar y la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C. Luego se agregó NaH (0,518 g, 12,94 mmol, 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción fue particionada entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado usando cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,71 g). UPLC-MS 1: 408,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 min.

Paso 4: Etil (S)-4-bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxilato (C-XXV-d)

Se disolvió (2S,5S)-5-((4-bromo-2-fluoropiridin-3-il)metil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (C-XXV-c) (2,7 g, 6,61 mmol) en EtOH (27 mL) bajo Ar y fue enfriada a 0°C. Luego se agregó una solución de etóxido de sodio (0,450 g, 6,61 mmol) en EtOH (27 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1,5 h a 0°C. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de 0,1N HCl y luego se eliminó el EtOH in vacuo. La capa acuosa fue separada y extraída con EtOAc, luego lavada con solución salina. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,26 g), que fue usado para la hidrólisis subsecuente sin purificación adicional. UPLC-MS 1: 348,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 min.

Paso 5: Ácido (S)-4-Bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxílico (C-XXV-e)

Se disolvió etil (S)-4-bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxilato (C-XXV-d) (2,26 g, 6,5 mmol) en THF (13,5 mL) y se diluyó con agua (9,0 mL). La solución fue enfriada a 0°C, luego se agregó $LiOH.H_2O$ (0,207 g, 8,64 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar a RT y fue agitada durante 2 h antes de ser apagada con ácido cítrico (10% en agua y acetato de etilo). Las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con agua y lavadas con solución salina. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,20 g). UPLC-MS 1: 320,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

Paso 6: (S)-4-bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxamida (C-XXV-f)

Se disolvió ácido (S)-4-bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxílico (C-XXV-e) (2,2 g, 5,6 mmol) en DCM (22 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregaron DMF (7,3 µl, 0,095 mmol) y cloruro

de oxalilo (677 µl, 7,89 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta RT y fue agitada a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se agregó una solución de amoníaco (16,5 mL, 133 mmol, 32% en agua). La agitación a 0°C continuó durante 1,25 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se agregó DCM. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1,59 g). UPLC-MS 1: 319,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

Paso 7: (S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxamida (C-XXV-g)

Se disolvió (S)-4-Bromo-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxamida (C-XXV-f) (1,59 g, 4,98 mmol) en ACN (33 mL). Se agregó N-clorosuccinimida (0,998 g, 7,47 mmol) y la mezcla de reacción fue entibiada hasta 50°C y agitada durante 26 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado usando cromatografía flash (sílice, n-heptano/EtOAc; gradiente 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (989 mg). UPLC-MS 1: 353,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,02 min.

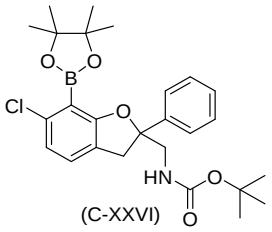
Paso 8: (S)-(4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metanamina (C-XXV-h)

(S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-2-carboxamida (C-XXV-g) (989 mg, 2,8 mmol) fue disuelto en THF (4,7 mL). Se agregó una solución de complejo de borano tetrahidrofurano (15,6 mL, 15,60 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2,5 h. La mezcla de reacción fue apagada con MeOH (1 mL). La mezcla fue agitada a RT durante 20 minutos, luego se agregó 2 N HCl y la solución fue agitada durante 30 minutos a RT. A la mezcla se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (727 mg). UPLC-MS 1: 339,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Paso 9: Terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato (C-XXV)

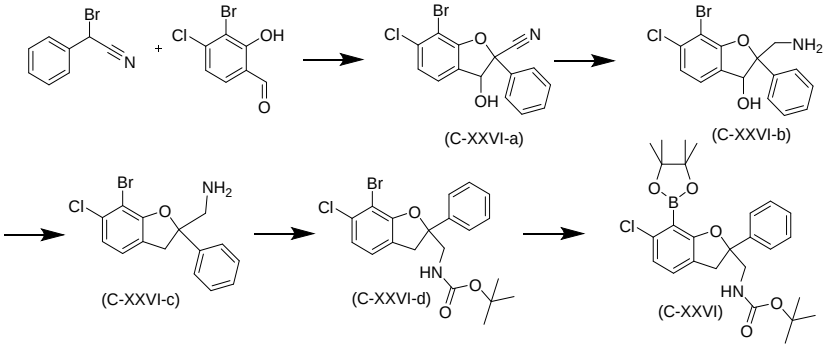
Boc anhídrido (467 mg, 2,14 mmol) fue agregado a una solución de (S)-(4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metanamina (C-XXV-h) (727 mg, 1,4 mmol) en DCM (17 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 2,5 h antes de ser concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener el compuesto del título (367 mg). UPLC-MS: 383,1 $[M+H\text{-}tBu]^+$, t_R = 1,31 min.

Síntesis de terc-butil ((6-cloro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXVI):



(C-XXVI)

Esquema de Reacción C-XXVI:



Paso 1: 7-Bromo-6-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XXVI-a)

A RT se agregó DIPEA (3,34 mL, 19,1 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (3,00 g, 12,74 mmol) y 2-bromo-2-fenilacetonitrilo (3,00 g, 15,3 mmol) en DCM (42 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 5 días para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 10% a 30% EtOAc) para obtener el producto deseado (2,57 g) como mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 348,1/350,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,14 min.

Paso 2: 2-(Aminometil)-7-bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XXVI-b)

Se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (19,40 mL, 38,8 mmol, 2M en THF) a una solución agitada de 7-bromo-6-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XXVI-a) (2,72 g, 7,76 mmol) en THF (30 mL) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a 65°C durante 2 h. Luego de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición cuidadosa de 1 N NaOH (30 mL). La mezcla de reacción fue concentrada y redisuelta en EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (2,9 g). UPLC-MS 1: m/z 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,63 y 0,74 min.

Paso 3: (7-Bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XXVI-c)

A RT se agregó tripropilsilano (19,25 mL, 92 mmol) seguido por trifluoruro de boro dietileterato (2,33 mL, 18,40 mmol) y TFA (1,14 mL, 18,40 mmol) a una solución de 2-(aminometil)-7-bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XXVI-b) (2,9 g, 6,13 mmol) en DCM (50 mL). La solución de reacción fue agitada a 50°C durante 4 h antes de ser apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ a RT. La fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro,

filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título (2,08 g). UPLC-MS 1: m/z 338,1/340,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 min.

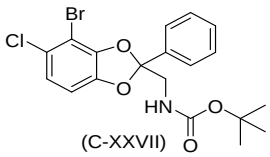
Paso 4: Terc-butil ((7-bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXVI-d)

A RT se agregaron Boc-anhídrido (2,00 g, 9,20 mmol) y TEA (1,71 mL, 12,26 mmol) a una solución agitada de (7-bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (C-XXVI-c) (2,08 g, 6,13 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue tratada con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 10% a 60% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,30 g). UPLC-MS 1: m/z 438,2/440,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,43 min.

Paso 5: Terc-butil ((6-cloro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXVI)

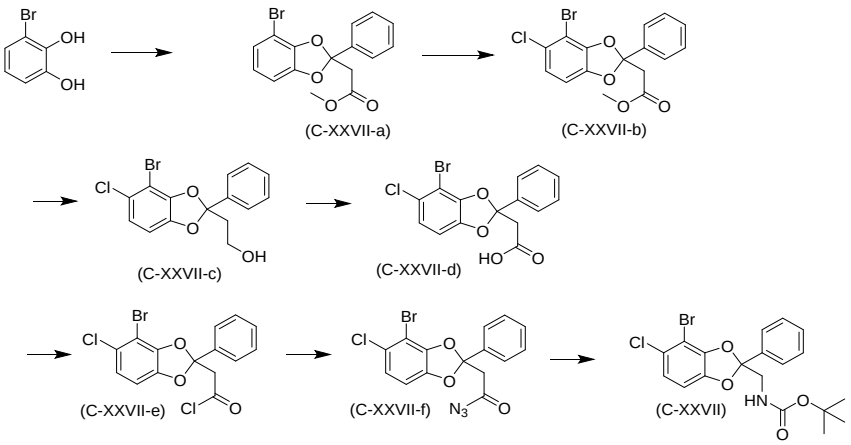
A 80°C se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (146 mg, 0,18 mmol) bajo Ar a una suspensión agitada de terc-butil ((7-bromo-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXVI-d) (1,29 g, 1,79 mmol), bis(pinacolato)diboro (683 mg, 2,7 mmol) y acetato de potasio (528 mg, 5,4 mmol) en tolueno (4 mL) y la mezcla de reacción fue vigorosamente agitada a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, filtrada por Celite y concentrada para obtener el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, eluyente ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (480 mg). UPLC MS 1: m/z 486,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,49 min.

Síntesis de terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato (C-XXVII):



(C-XXVII)

Esquema de Reacción XXVII:



Paso 1: Metil 2-(4-bromo-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetato (C-XXVII-a)

A una solución agitada de 3-bromobenceno-1,2-diol (80,47 g, 425,7 mmol) y metil-3-fenilpropionato (75 g, 468,3 mmol) en tolueno (600 mL) se agregó dodecacarbonil trirutenio (13,61 g, 21,3 mmol) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción fue calentada a 130°C y agitado durante 5 h. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, éter de petróleo/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (96,0 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,42 – 7,40 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 6,73 – 6,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,35 (s, 2H).

Paso 2: Metil 2-(4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetato (C-XXVII-b)

A una solución agitada de metil 2-(4-bromo-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetato (C-XXVII-a) (85 g, 0,24 mol) en ACN (1,3 L) se agregó N-clorosuccinimida (38,99 g, 0,292 mol) y TFA (24,7 mL, 0,32 mol). La solución fue calentada a 60°C y agitada durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con TBME (500 mL). La fracción orgánica fue lavada dos veces con una solución saturada de $NaHCO_3$ (300 mL). El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, PE/EtOAc; gradiente 0% a 10% EtOAc) para obtener el producto del título (67,0 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 – 7,60 (m, 2H), 7,44 – 7,41 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Paso 3: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)etan-1-ol (C-XXVII-c)

A una solución agitada de metil 2-(4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetato (C-XXVII-b) (1,0 g, 2,61 mmol) se agregó $LiBH_4$ (1,30 mL, 2,61 mmol, 2 M en THF) mediante un embudo de adición bajo una atmósfera de Ar a 0°C. La mezcla de reacción fue entibiada a RT y agitada durante 4 días a RT. La solución de reacción fue enfriada a 4°C y luego apagada mediante la adición de una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (500 mL). La mezcla fue agitada durante 5 min, luego se agregó TBME (600 mL). La fase acuosa fue separada y extraída con TBME. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y luego concentradas bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente 0-10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (610 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57-7,51 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, 8,4 Hz), 4,63 (s, 1H), 3,48 (dd, *J* = 7,8, 6,9 Hz, 2H), 2,52 (dd, *J* = 7,8, 6,8Hz, 2H).

Paso 4: ácido 2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il) acético (C-XXVII-d)

2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3)]dioxol-2-il)etanol (C-XXVII-c) (5,0 g, 14,1 mmol) fue disuelto en DCM (150 mL). Se agregó agua (75 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C. Se agregó TEMPO (550 mg, 3,52 mmol), a lo que siguió la adición de (diacetoxiyodo)benceno (10,20 g, 31,7 mmol). La emulsión marrón pálido resultante fue agitada durante 1 h a 0°C. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla fue agitada a RT durante 4 h. La mezcla de reacción fue diluida con MeOH (3 mL) y agitada durante 10 min. La mezcla de reacción fue particionada

entre agua y DCM. La fase acuosa fue extraída con DCM, secada sobre $MgSO_4$ anhidro y evaporada a sequedad. Al residuo se agregó benceno de petróleo (50 mL) y la mezcla fue agitada a RT durante 2 h, luego agitada durante la noche a RT. La suspensión fue filtrada y el sólido resultante fue secado a 50°C, 0,1 mbar durante 1 h para obtener 1,56 g del compuesto del título. Se obtuvo una segunda cosecha del licor madre para obtener 1,44 g más del compuesto del título. UPLC-MS *m/z* 369,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetil cloruro (C-XXVII-e)

Ácido 2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il) acético (C-XXVII-d) (1,40 g, 3,8 mmol) fue disuelto en DCM (30 mL) y DMF (3 mL). La solución amarilla pálida resultante fue enfriada a 0°C. A esta temperatura se agregó solución de dicloruro de oxalilo (8,3 mL, 8,3 mmol, 1 M en DCM) durante 15 min. EL baño de hielo fue retirado y la solución fue agitada a RT durante 6 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener el producto del título como una goma amarilla (1,60 g). El cloruro ácido fue usado sin purificación adicional.

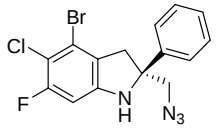
Paso 6: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetil azida (C-XXVII-f)

El crudo 2-(4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetil cloruro (C-XXVII-e) (1,60 g, 4,1 mmol) fue disuelto en acetona (40 mL). La solución amarilla pálida resultante fue enfriada a 0°C y luego fue agregada por goteo mediante un embudo de adición a una solución agitada de solución de azida de sodio (20 mL, 20 mmol, 1 M en agua). El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo anaranjado. El residuo (suspensión) fue diluido con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). La fase acuosa fue separada y extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, luego secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (590 mg). Se usó sin purificación adicional. UPLC-MS *m/z* 394,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: Terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato (C-XXVII)

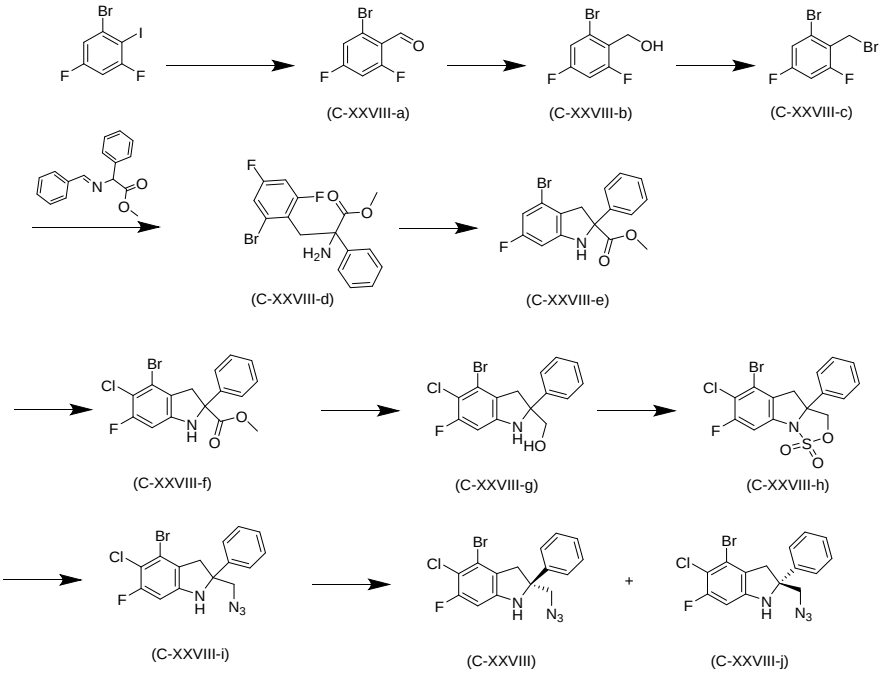
2-(4-Bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)acetil azida (C-XXVII-f) (590 mg, 1,5 mmol) fue disuelto en *t*-BuOH (30 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C y agitada a esta temperatura durante 2 h. La solución fue evaporada a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto del título (474 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (h, *J* = 3,4, 2,9 Hz, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H).

Síntesis de (S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII):



(C-XXVIII)

Esquema de Reacción C-XXVIII:



Paso 1: 2-Bromo-4,6-difluorobenzaldehído (C-XXVIII-a)

A una solución agitada de 2-bromo-4,6-difluoroyodobenceno (638 g, 2,0 mol) en Me-THF (5 L) enfriada a - 10ºC se agregó por goteo complejo de cloruro de isopropilmagnesio LiCl (2000 mL, 2,6 mol, 1,3 M en THF) bajo Ar. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a - 5ºC. 4-Luego se agregó formilmorfolina (7,98 mL, 79 mmol) a - 5ºC. La agitación a esta temperatura continuó durante 1 h antes de apagar la mezcla de reacción con 2 N HCl (1,5 L). El producto fue extraído con DCM (3 x 2 L). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (265 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,94 min.

Paso 2: (2-bromo-4,6-difluorofenil)metanol (C-XXVIII-b)

A 0°C se agregó $NaBH_4$ (36,1 g, 0,95 mol) en porciones a una solución agitada de 2-bromo-4,6-difluorobenzaldehído (C-XXVIII-a) (420 g, 1,90 mol) en MeOH (3,2 L). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h, luego apagada con una solución saturada de NH_4Cl (1 L). El producto fue extraído con EtOAc (3 x 300 mL), secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 50% EtOAc) para obtener el compuesto del título (311 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,80 min.

Paso 3: 1-Bromo-2-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (C-XXVIII-c)

A 0°C se agregó PPh_3 (161 g, 612 mmol) seguido por NBS (109 g, 612 mmol) a una solución agitada de (2-bromo-4,6-difluorofenil)metanol (C-XXVIII-b) (105 g, 471 mmol) en DCM (800 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. Luego de la concentración el material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano 100%) para obtener el compuesto del título (95 g). UPLC-MS 1: t_R = 1,22 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 4,65 (s, 2H).

Paso 4: Metil 2-amino-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-fenilpropanoato (C-XXVIII-d)

A una solución agitada de metil (E)-2-(bencilideneamino)-2-fenilacetato CAS [153924-62-0] (55 g, 217 mmol) en THF (500 mL) enfriada a -5 °C se agregó por goteo KOtBu (261 mL, 261 mmol, 1 M en THF) durante 30 min. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h, luego enfriada a 0°C y se agregó una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (C-XXVIII-c) (68 g, 239 mmol) en THF (90 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min, luego apagada con 1 N HCl. La mezcla fue agitada durante 1 h y extraída con heptano (3 x 500 mL). El pH de la capa acuosa fue ajustado a pH ~ 8-9 y extraída con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto racémico del título (35 g), que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 370,2/372,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,07 min.

Paso 5: Metil 4-bromo-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XXVIII-e)

A una solución de metil 2-amino-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-fenilpropanoato (C-XXVIII-d) (75 g, 203 mmol) en THF (1,5 L) enfriada a 0°C se agregó bajo Ar una solución de LDA (200 mL, 400 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a 0°C antes de ser apagada con una solución de ácido cítrico al 10%. La mezcla fue extraída con TBME (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto racémico del título (41 g), que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 350,2/352,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 min.

Paso 6: Metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XXVIII-f)

A una solución de metil 4-bromo-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XXVIII-e) (35,0 g, 100 mmol) en THF (350 mL), enfriada a 0°C, se agregaron sucesivamente N-cloro succinimida (14,6 g, 110 mmol) y p-TsOH monohidrato (20,9 g, 110 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h antes de ser apagada con una solución de 10% $Na_2S_2O_3$ (100 mL). El producto fue extraído con TBME (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 5% EtOAc) para obtener el producto racémico del título (23g). UPLC-MS 1: m/z 384,1/386,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 min.

Paso 7: (4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-2-il)metanol (C-XXVIII-g)

A una solución de metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XXVIII-f) (10 g, 26 mmol) en THF (200 mL), enfriada a 0°C, se agregó por goteo una solución de $LiBH_4$ (13 mL, 26 mmol, 2M en THF). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h, luego a RT durante 6 h. La mezcla fue enfriada a 0°C y apagada con una solución de 10% ácido cítrico (500 mL), luego extraída con TBME (2 x 1L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (2 x 500 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto fue cristalizado en una mezcla de TBME (100 mL) y heptano (200 mL). La suspensión fue filtrada, lavada con heptano (50 mL), luego secada bajo HV a 50°C para obtener el compuesto racémico del título (8,3 g). UPLC-MS 1: m/z 356,1/358,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,21 min.

Paso 8: 5-Bromo-6-cloro-7-fluoro-3a-fenil-3a,4-dihidro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[3,4-a]indol 1,1-dióxido (C-XXVIII-h)

A una solución de imidazol (19 g, 278 mmol) en THF (150 mL) enfriada a -78ºC se agregó una solución de cloruro de tionilo (5,1 mL, 69,6 mmol) en THF (65 mL) durante 20 min (reacción muy exotérmica, la temperatura se mantuvo entre -60ºC y -40ºC). La suspensión fue agitada durante 20 min a -78ºC. Luego se agregó una solución de (4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-2-il)metanol (C-XXVIII-g) (8,3 g, 23,2 mmol) en THF (60 mL) durante 5 min a -78ºC y la suspensión resultante fue agitada a 0ºC durante 2 h. La mezcla fue diluida con EtOAc (500 mL), apagada con una solución de 2 N ácido cítrico (400 mL) y lavada con solución salina (2 x 300 mL). Las capas acuosas fueron retro extraídas con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el intermedio N-sulfóxido ketimina UPLC-MS 1: m/z 402,1/404,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min.

El material crudo obtenido fue rápidamente suspendido en ACN (150 mL). A la mezcla, enfriada a 0ºC, se agregaron sucesivamente cloruro de rutenio (III) (0,270 g, 1,287 mmol) y periodato de sodio (7,9 g, 36,8 mmol), seguido por la adición por goteo de agua (105 mL) durante 3 min. La mezcla de reacción luego fue agitada a 0ºC durante 30 min y a RT durante 1 h. Se agregó agua (300 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 600 mL). Las capas orgánicas fueron lavadas con (300 mL) y solución salina (300 mL), luego combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, 9:1) para obtener el compuesto del título (3,7 g). UPLC-MS 1: m/z 462,2/464,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,32 min.

Pasos 9 y 10: (S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII) y (R)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII-j)

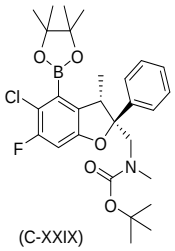
Se agregó azida de sodio (0,6 g, 9,2 mmol) a RT a una solución de 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-3a-fenil-3a,4-dihidro-3H-[1,2,3]oxatiazolo[3,4-a]indol 1,1-dióxido (C-XXVIII-h) (3,7 g, 8,8 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 18 h, luego apagada con ácido sulfúrico (49,5 mL, 4,95 mmol) a RT y se agitó durante otros 1,5 h a RT. Se agregó agua (500 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 1L). Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina (500 mL), combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc 95:5) para obtener el producto racémico. Ambos enantiómeros fueron separados por SFC quiral (Lux Amylose-1, 250×30mm, 50 µm. CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, 40ºC, velocidad de flujo: 80 mL/min, 3 mL/inyección, tiempo de ciclo 11 min) para obtener (S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII) (1,3 g) y (R)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII-j) (1,3 g) con un exceso enantiomérico de 99%, respectivamente.

(S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII):

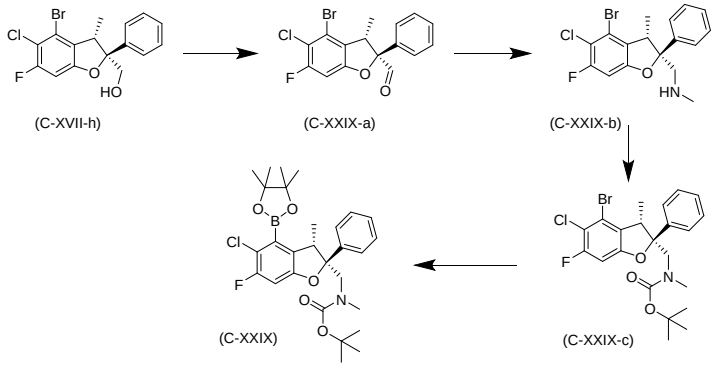
SFC Quiral: Chiralpak AD 100x4,6mm, 5µm, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, velocidad de flujo 3 mL/ min), t_R : 2,76 min. UPLC-MS 1: m/z 381,0 /383,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 min.

Otro enantiómero (R)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII-j):
SFC Quiral: Chiralpak AD 100x4,6mm, 5µm, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, velocidad de flujo 3 mL/ min), t_R : 1,12 min. UPLC-MS 1: m/z 381,0/383,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX):


(C-XXIX)

Esquema de Reacción C-XXIX:



Paso 1: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXIX-a)
A una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,01 mL, 34,4 mmol) en DCM (60 mL) se agregó DMSO (4,9 mL, 68,9 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 15 min. Una solución de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII-h) (8 g, 21,5 mmol) en DCM (30 mL) luego fue agregada y la agitación a -78 °C continuó durante 15 min. Se agregó TEA (15,0 mL, 108 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a 0°C durante 30 min. La mezcla fue diluida en DCM y agua, extraída dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el compuesto del título (8,6 g) como una espuma amarilla, que se usó sin purificación. UPLC-MS 1: m/z 367,0/368,8 $[M-H]^-$, t_R = 1,39 min.
Paso 2: 1-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-N-metilmetanamina (C-XXIX-b)
Una solución de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXIX-a) (8,6 g, 20,9 mmol) y metilamina clorhidrato (14,14 g, 209 mmol) (finamente molido y secado durante 1 h bajo HV) en DCM (100 mL) fue agitada a RT durante 14 h. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (8,88 g, 41,9 mmol) y la mezcla de reacción fue

agitada a RT durante 4 h antes de ser diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, (7N amoníaco en MeOH)/DCM, gradiente 0% a 4% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (5,27 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 383,7/385,7 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

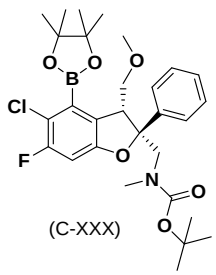
Paso 3: Terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX-c)

A una solución agitada de 1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-N-metilmetanamina (C-XXIX-b) (5,27 g, 13,29 mmol) y TEA (3,70 mL, 26,6 mmol) en DCM (50 mL) se agregó BOC-anhídrido (4,01 mL, 17,3 mmol) a RT y se continuó agitando durante 14 horas. La mezcla de reacción fue diluida en DCM y agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Hep, gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (6,55 g) como una espuma blanca. UPLC-MS 1: m/z 484,4/486,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,57 min.

Paso 4: Terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX)

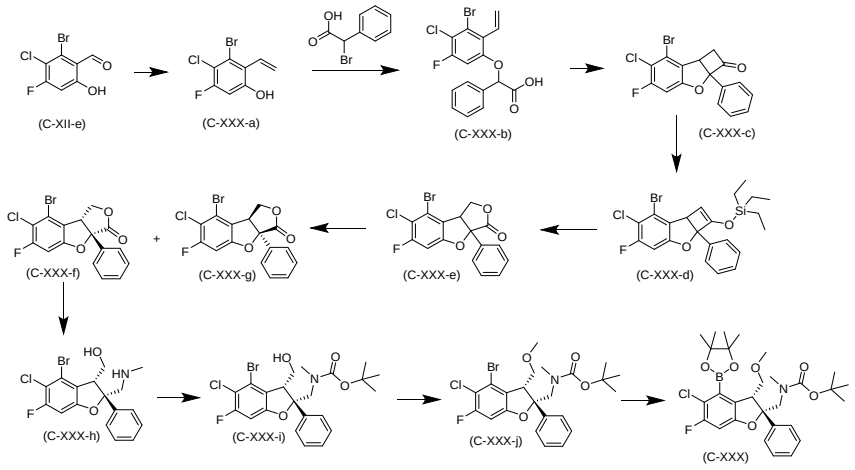
A una solución agitada de terc-butil (((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX-c) (6,55 g, 13,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,99 g, 19,7 mmol) e hidróxido de potasio (1,838 g, 32,8 mmol) en tolueno (60 mL) se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (1,07 g, 1,31 mmol) a 60°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (6,1 g). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53-7,02 (m, 6H), 4,61 - 3,43 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,38 - 1,10 (m, 24H). UPLC-MS 1: m/z 532,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,58 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3R)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX)



(C-XXX)

Esquema de Reacción C-XXX:



Paso 1: 3-Bromo-4-cloro-5-fluoro-2-vinilfenol (C-XXX-a)

A una suspensión agitada de bromuro de metil trifenil fosfonio (67,7 g, 189 mmol) en THF (800 mL) se agregó terc-butóxido de potasio (21,25 g, 189 mmol) a RT dentro de los 15 min y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla fue enfriada a -78°C y una solución de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (C-XII-e) (24 g, 95 mmol) en THF (200 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta 0°C durante 5 h y fue apagada con 400 mL de 1N HCl. La mezcla cruda fue diluida en agua y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/heptano, gradiente 10% a 40% DCM) para obtener el compuesto del título (15,85 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 249,0/251,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,10 min.

Paso 2: ácido 2-(3-Bromo-4-cloro-5-fluoro-2-vinilfenoxi)-2-fenil acético (X-XXX-b)

A 0°C se agregó hidruro de sodio (5,37 g, 134 mmol) en porciones a una solución agitada de 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-2-vinilfenol (C-XXX-a) (15,83 g, 61,1 mmol) en THF (400 mL) seguido por la adición por goteo de una solución de 2-bromo-2-fenilácido acético (14,44 g, 67,2 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 75°C durante 1 h antes de ser apagada con 1N HCl. La mezcla cruda fue diluida en agua y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado para obtener el compuesto del título (27 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 382,9/384,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,21 min.

Paso 3: 7-Bromo-6-cloro-5-fluoro-2a-fenil-2a,7b-dihidrociclobuta[b]benzofuran-2(1H)-ona (C-XXX-c)

A una solución agitada de cloruro de tosilo (22,69 g, 119 mmol) y TEA (41,5 mL, 298 mmol) en tolueno (300 mL) se agregó una solución de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-fluoro-2-vinilfenoxi)-2-fenil acético a 100°C (C-XXX-b) (27 g, 59,5 mmol) en tolueno (300 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1,5 h. La mezcla cruda fue diluida en agua y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener, luego de la trituración en heptano, el compuesto del título (18,59 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 365,2/367,2 $[M-H]^-$, t_R = 1,36 min.

Paso 4: ((7-Bromo-6-cloro-5-fluoro-2a-fenil-2a,7b-dihidrociclobuta[b]benzofuran-2-il)oxi)trietilsilano (C-XXX-d)

A una solución agitada de 7-bromo-6-cloro-5-fluoro-2a-fenil-2a,7b-dihidrociclobuta[b]benzofuran-2(1H)-ona (C-XXX-c) (18,59 g, 47,0 mmol) en DCM (300 mL) se agregó 2,6-lutidina (54,8 mL, 470 mmol) seguida por $TfOSiEt_3$ (53,2 mL, 235 mmol) a RT y la agitación de la mezcla de reacción continuó durante 18 h a RT. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 9H), 0,74 - 0,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: producto no ionizable, t_R = 1,79 min.

Paso 5: 8-Bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-e)

A -78°C se burbujeó O3 a través de una solución agitada de ((7-bromo-6-cloro-5-fluoro-2a-fenil-2a,7b-dihidrociclobuta[b]benzofuran-2-il)oxi)trietilsilano (C-XXX-d) (38,9 g, 48,4 mmol) en DCM (450 mL) y MeOH (100 mL) hasta que persistió un color azul (45 min). Transcurridos 10 minutos a -78°C, se burbujeó O2 a través de la RM durante 10 min, luego argón durante 10 min (la mezcla de reacción se volvió amarilla nuevamente). Se agregó borohidruro de sodio (18,32 g, 484 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se dejó que llegara a RT durante 1 h. Luego se agregó HCl (646 mL, 1,94 mol, 3M en MeOH) por goteo durante un período de 1,5 h. La mezcla cruda fue diluida en solución salina y extraída con DCM. El extracto orgánico fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/EtOAc, gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (17,09 g) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 400,1/402,1 $[M+H_2O]^+$, t_R = 1,27 min.

Paso 6: (3aS,8bR)-8-Bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-f) y (3aR,8bS)-8-bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-g)

El racemato 8-bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-e) (22,65 g, 59,0 mmol) disuelto en DCM/MeOH (900 mL) fue sometido a SFC quiral (ChiralPak IG, 250×30 mm D.I., 10 µm. CO2/(IPA + 0,1% NH4OH) 6:4, 38°C, velocidad de flujo: 200 mL/min, 5 mL por inyección, tiempo de ciclo 3,2 min) para obtener (3aS,8bR)-8-bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-f) (9,77 g) y (3aR,8bS)-8-bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-g) (9,04 g) como enantiómeros puros con un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente.

(3aS,8bR)-8-Bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-f): SFC Quiral: (Chiralpak IG 100x4,6 mm D.I., 3 µm, CO_2/(IPA + 0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, 35°C, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 4,03 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: producto no ionizable, t_R = 1,29 min.

(3aR,8bS)-8-Bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-g): SFC Quiral: (Chiralpak IG 100x4,6 mm D.I., 3 µm, CO_2/(IPA + 0,05% DEA) de 95/5 a 60/40, 35°C, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) tR = 4,59 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: producto no ionizable, t_R = 1,29 min.

Paso 7: ((2S,3R)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanol (C-XXX-h)

Una solución de (3aS,8bR)-8-bromo-7-cloro-6-fluoro-3a-fenil-3a,8b-dihidrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-ona (C-XXX-f) (5 g, 12,4 mmol) en metilamina (100 mL, 200 mmol, 2 N en THF) fue agitada a RT durante 10 min, luego durante 10 min a reflujo. Luego de enfriar se agregó BH_3.DMS (31,0 mL, 61,9 mmol, 2 N en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 2 h. Se agregó más BH_3.DMS (5 mL, 10,00 mmol, 2 N en THF) y la agitación a reflujo continuó durante 15 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de MeOH. La mezcla cruda fue concentrada. El residuo crudo fue diluido en DCM y agua y extraído con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 13% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (5,2 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 400,4/402,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min.

Paso 8: Terc-butil (((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX-i)

A una solución agitada de ((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanol (C-XXX-h) (1,8 g, 4,49 mmol) en DCM (20 mL) se agregó TEA (1,88 mL, 13,5 mmol) seguido por Boc-anhídrido (1,25 mL, 5,4 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla cruda fue diluida en agua y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,86 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 500,4/502,4 $[M+1]^+$, t_R = 1,36 min.

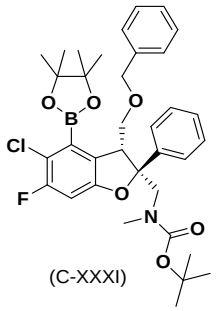
Paso 9: Terc-butil (((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX-j)

A una solución agitada de terc-butil (((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX-i) (1,85 g, 3,69 mmol) en DMF (20 mL) se agregó hidruro de sodio (0,222 g, 5,54 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 15 min. Se agregó yodometano (0,254 mL, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. La mezcla cruda fue apagada con agua, luego diluida en EtOAc y agua y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,57 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 514,5/516,4 $[M+1]^+$, t_R = 1,56 min.

Paso 10: Terc-butil (((2S,3R)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX)

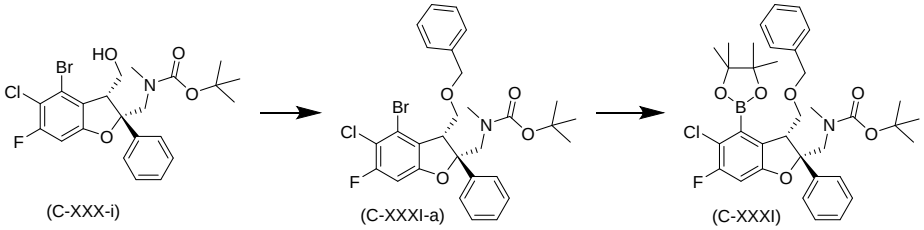
A una solución agitada de terc-butil (((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX-j) (1,44 g, 2,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,831 g, 3,27 mmol) e hidróxido de potasio (0,306 g, 5,45 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,178 g, 0,218 mmol) a 60°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1,5 h. Se agregaron más bis(pinacolato)diboro (0,388 g, 1,527 mmol) e hidróxido de potasio (0,184 g, 3,27 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante otros 30 min. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 25% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,07 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 562,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,53 min.

Síntesis de terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXXI):



(C-XXXI)

Esquema de Reacción C-XXXI:



(C-XXX-i) (C-XXXI-a) (C-XXXI)

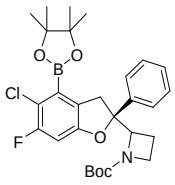
Paso 1: Terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXXI-a)

A una solución agitada de terc-butil (((2S,3R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX-i) (2,00 g, 3,39 mmol) en DMF (25 mL) se agregó hidruro de sodio (0,204 g, 5,09 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 15 min. Se agregó bromuro de bencilo (0,444 mL, 3,73 mmol) y se continuó agitando a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,76 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 490,4/492,5 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R = 1,65 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXXI)

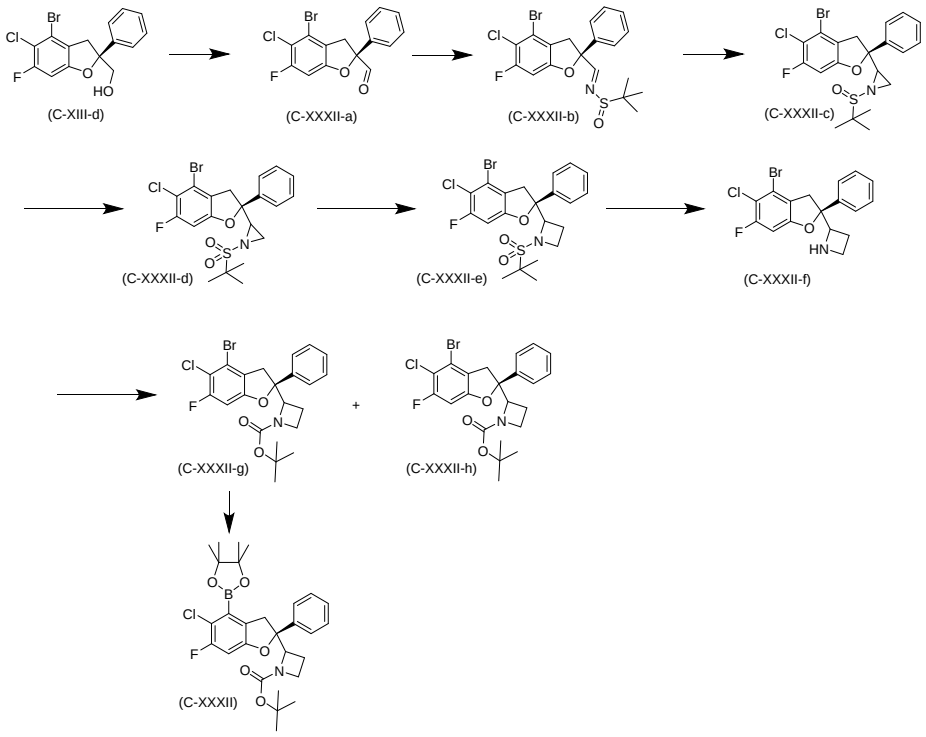
A una solución agitada de terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXXI-a) (1,95 g, 3,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,257 g, 4,95 mmol) e hidróxido de potasio (0,555 g, 9,90 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,269 g, 0,33 mmol) a 60°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,85 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 638,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,68 min.

Síntesis de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXII)



(C-XXXII)

Esquema de Reacción C-XXXII:



Paso 1: (S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXII-a)

A -78ºC se agregó DMSO (12,7 mL, 179 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (7,8 mL, 89 mmol) en DCM (150 mL). Luego de 30 min, se agregó una solución de (S)-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII-d) (20 g, 55,9 mmol) en DCM (150 mL) seguida por TEA (39 mL, 280 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -78ºC, luego apagada con solución salina (250 mL). La mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (250 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el producto del título (21 g) como un sólido incoloro, que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 399,1/401,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,27 min.

Paso 2: ((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXII-b)

A RT, se disolvieron (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXII-a) (5 g, 8,44 mmol, 60%) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,13 g, 9,28 mmol) en DCE (211 mL). Se agregó tetraisopropoxi titanio (4,5 mL, 15,2 mmol) por goteo y la solución fue calentada a 60°C bajo Ar. Luego de 1 h, se agregó más 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,41 g, 3,4 mmol) y tetraisopropoxi titanio (1,44 g, 5,6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente durante 30 min para completar la conversión. A RT, se agregaron Hyflo y H_2O (15 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 10 min. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Hyflo y concentrada para obtener el compuesto del título (6,1 g), que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 458,0/460,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,47/1,48 min.

Paso 3: 2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfinil)aziridina (C-XXXII-c)

A RT, a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (5,76 g, 26,2 mmol) en DMSO (81 mL) se agregó hidruro de sodio (1,1 g, 26,2 mmol, 60%). La mezcla fue agitada a RT durante 1 h. La solución así obtenida luego fue agregada por goteo durante 5 min a una solución de ((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXII-b) (5,0 g, 6,54 mmol, 60%) en tolueno (40 mL). La mezcla de reacción luego fue agitada durante 1 h a RT. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,6 g) como una espuma incolora, como una mezcla de diaestereoisómeros. UPLC-MS 1: m/z 472,0/474,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,43/1,44/1,45 min.

Paso 4: 2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)aziridina (C-XXXII-d)

Una solución de 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(tert butilsulfinil)aziridina (C-XXXII-c) (2,6 g, 5,5 mmol, 50%) en DCM (110 mL) fue tratada con mCPBA (2,1 g, 8,25 mmol, 70 %) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 10 min. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,7 g) como una espuma incolora como una mezcla de diaestereoisómeros. UPLC-MS 1, sin ionización, t_R = 1,42/1,45 min.

Paso 5: 2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXII-e)

A RT, a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (3,12 g, 14,2 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó hidruro de sodio (0,6 g, 14,2 mmol, 60%). La mezcla fue agitada a RT durante 1 h. La solución así obtenida luego fue agregada por goteo durante 5 min a una solución de 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXII-d) (1,73 g, 3,54 mmol) en DMSO (25 mL). La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (1,8 g) como una mezcla de diaestereoisómeros que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 501,9/503,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,44/1,50 min.

Paso 6: 2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina (C-XXXII-f)

A 0°C, a una solución de 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXII-e) (1,8 g, 3,58 mmol) en DCM (72 mL) se agregó ácido

trifluorometano sulfónico (1 mL, 10,7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 20 min, luego a RT durante 20 min. Se agregó 1M de solución de NaOH. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (1,4 g) como una mezcla de diaestereoisómeros que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 381,9/383,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,87/0,94 min.

Paso 7: Terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXII-g y C-XXXII-h)

A RT, a una solución de 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina (C-XXXII-f) (1,4 g, 3,66 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó TEA (1,5 mL, 11 mmol) y Boc-anhídrido (0,88 g, 4,02 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 4 h. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados.

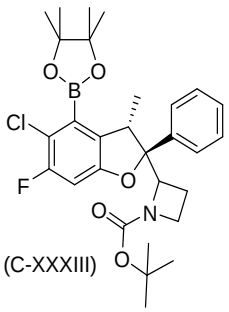
Diaestereómero 1 (C-XXXII-g): terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (340 mg, resina amarilla). UPLC-MS 1: m/z 482,0/484,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,57 min.

Diaestereómero 2 (C-XXXII-h): terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (350 mg, resina amarilla). UPLC-MS 1: m/z 480,0/481,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,50 min.

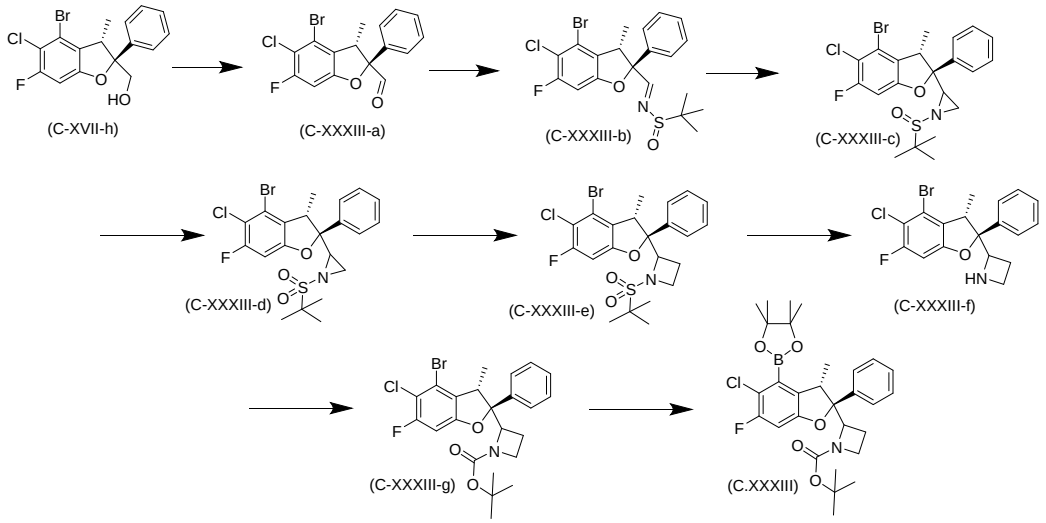
Paso 8: Terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXII)

Una suspensión de terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXII-g) (340 mg, 0,74 mmol), bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,05 mmol), acetato de potasio (207 mg, 2,11 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (58 mg, 0,07 mmol) en tolueno (1,8 mL) fue purgada con Ar, luego agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, filtrada por Hyflo y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 5% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (220 mg) como una espuma sólida. UPLC-MS 1: m/z 530,1/532,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,60 min; la configuración absoluta en la posición C-2 de azetidina no fue asignada.

Síntesis de terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXIII)



Esquema de Reacción C-XXXIII:



Paso 1: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIII-a)

El compuesto del título (13,2 g, espuma amarilla) fue obtenido a partir de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII-h) (12 g, 32,3 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el compuesto (CXXXII-a). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,93 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 4H), 3,89 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 367,0/366,8 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 min.

Paso 2: N-((E)-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXIII-b)

A RT, bajo Ar, a una mezcla de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIII-a) (15,5 g, 25,2 mmol, 60%) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (3,35 g, 27,7 mmol) disuelta en DCE (500 mL) se agregó por goteo $Ti(OiPr)_4$ (12,8 g, 45,3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60°C. Luego de 1 h, se agregó más 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,34 g, 11,10 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (5,15 g, 18,10 mmol). La mezcla de reacción luego fue agitada durante 90 min. A RT, se agregaron Hyflo y H_2O (50 mL) y la mezcla fue agitada durante 10 min. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Hyflo y concentrada para obtener el compuesto del título (17,3 g, resina amarilla) como una mezcla diaestereomérica que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 472,1/473,9 $[M+H]^+$. t_R = 1,46/1,49 min.

Paso 3: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfinil)aziridina (C-XXXIII-c)

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (21,9 g, 100 mmol, 68%) en DMSO (310 mL) se agregó hidruro de sodio (3,98 g, 100 mmol, 60%). La mezcla fue agitada a RT durante 1 h. La solución así obtenida luego fue agregada por goteo durante 5 min a una solución de N-((E)-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXIII-b) (17,3 g, 24,90 mmol, 68%) en tolueno (155 mL). La mezcla de reacción luego fue agitada durante 30 min a RT. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (10,9 g, espuma incolora) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 486,0/488,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,49 min.

Paso 4: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)aziridina (C-XXXIII-d)

Una solución de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfinil)aziridina (C-XXXIII-c) (10,9 g, 17,91 mmol, 80%) en DCM (360 mL) fue tratada con mCPBA (6,62 g, 26,9 mmol, 70 %) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 10 min. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (8,7 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1, sin ionización, t_R = 1,46 min.

Paso 5: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXIII-e)

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (14,32 g, 65,1 mmol) en DMSO (190 mL) se agregó hidruro de sodio (2,60 g, 65,1 mmol, 60%). La mezcla fue agitada a RT durante 1 h. La solución así obtenida luego fue agregada por goteo durante 5 min a una solución de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)aziridina (C-XXXIII-d) (8,7 g, 16,3 mmol) en DMSO (115 mL). La mezcla de reacción luego fue agitada a 50°C durante 16 h. Se agregó una solución saturada de NH4Cl. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (11,7 g) como una resina amarilla que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: sin ionización, t_R = 1,51 min.

Paso 6: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina (C-XXXIII-f)

A 0ºC, a una solución de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXIII-e) (11,7 g, 14,9 mmol, 66%) en DCM (300 mL) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (3,96 mL, 44,8 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 min, luego a RT durante 24 h. Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (3,96 mL, 44,8 mmol) y la mezcla fue agitada durante 60 min para completar la conversión. Se agregó 1M de solución de NaOH. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (7,1 g) como una espuma amarilla que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 396,0/398,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 min.

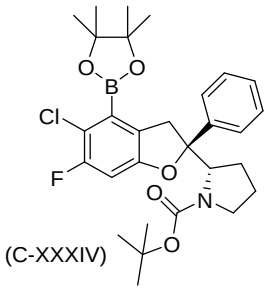
Paso 7: Terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXIII-g)

A RT, a una solución de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)azetidina (C-XXXIII-f) (7,1 g, 12,0 mmol, 67%) en dioxano (65 mL) se agregaron TEA (5 mL, 36,0 mmol) y Boc-anhídrido (2,90 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 3 h. La mezcla fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (4,36 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 496,0/497,9 $[M+H]^+$, t_R = 1,60 min.

Paso 8: Terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXIII)

Una suspensión de terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXIII-g) (4,36 g, 8,25 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,14 g, 12,37 mmol), acetato de potasio (2,4 g, 24,7 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (675 mg, 0,825 mmol) en tolueno (21 mL) fue purgada con Ar y luego agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, filtrada por Hyflo y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,3 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 544,3/546,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 min; la configuración absoluta en la posición C-2 de azetidina no fue asignada.

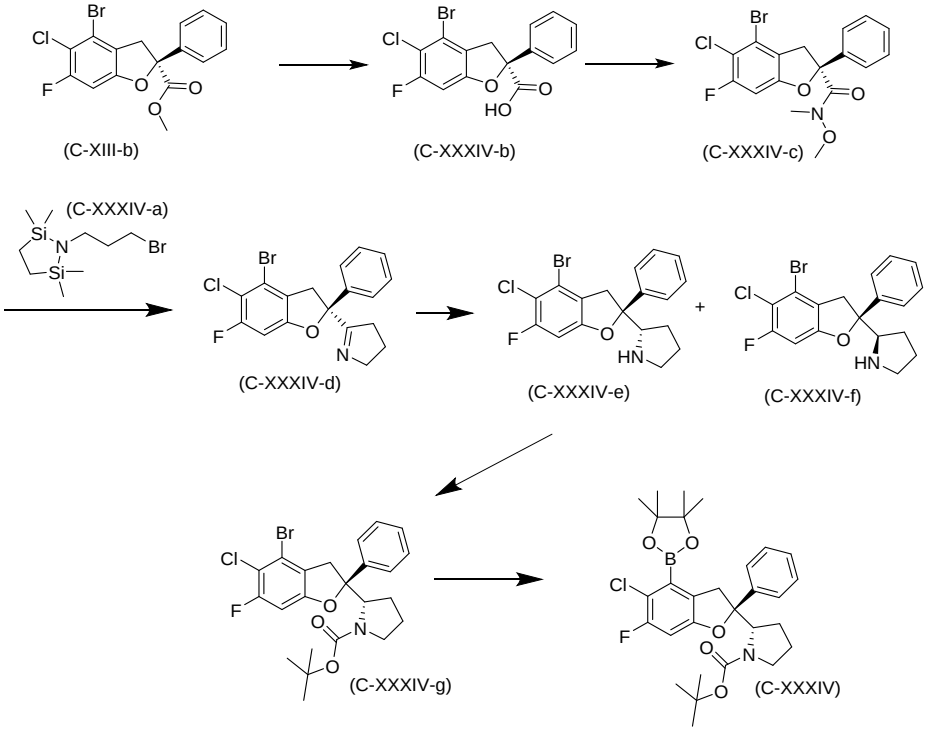
Síntesis de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV)



(C-XXXIV)

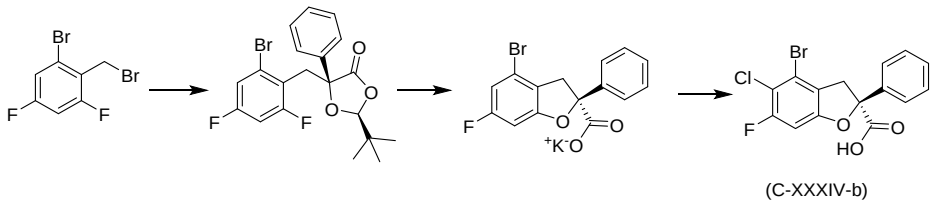
El producto del título se pudo sintetizar mediante las siguientes rutas de reacción:

Esquema de Reacción C-XXXIV-1:



(C-XIII-b) (C-XXXIV-b) (C-XXXIV-c) (C-XXXIV-a) (C-XXXIV-d) (C-XXXIV-e) (C-XXXIV-f) (C-XXXIV-g) (C-XXXIV)

Síntesis alternativa del intermedio C-XXXIV-b:



(C-XXXIV-b)

<u>Síntesis de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a)</u>

A 0°C se agregó TEA (172 mL, 1233 mmol) a una solución agitada de 3-bromopropan-1-amina en DCM (623 mL). Luego de 5 minutos, una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (97g, 452 mmol) en DCM (200 mL) se agregó por goteo y la mezcla de reacción fue agitada durante 2,5 h a RT. La mezcla de reacción luego fue filtrada y el filtrado concentrado. El material crudo, re-suspendido en pentano (500 mL), luego fue agitado durante 1 h. La mezcla fue filtrada por Celite y concentrada. El material crudo fue resuspendido en pentano (200 mL) y procesado de la misma forma. El producto fue aislado como un líquido incoloro que fue filtrado y secado bajo HV durante 2 min. El compuesto del título (107 g) fue usado como tal sin purificación adicional y fue almacenado durante un período de tiempo limitado, solamente. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ

(ppm) 3,53 – 3,49 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,90 – 1,85 (m, 2H), 0,66 (s, 4H), 0,05 (s, 12H).

Paso 1: Ácido (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXIV-b)

Se agregó $LiOH.H_2O$ (3,40 g, 42,0 mmol) a una solución de (S)-metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XIII-a) (15,00 g, 38,9 mmol) en dioxano (70 mL) y agua (70 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 17 h. Se agregó 2 N HCl (100 mL) y la suspensión blanca resultante fue extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (17,2 g). ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,73 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 16,4, 1,3 Hz, 1H), 358 (dd, J = 16,0, 2,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 369,1/371,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,12 min.

Paso 2: (S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXXIV-c)

A RT, a una solución de ácido (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXIV-b) (12,6 g, 30,5 mmol) en dioxano (500 mL) se agregaron sucesivamente DIPEA (21,3 mL, 122 mmol), *N*,*O*-dimetilhidroxilamina clorhidrato (3,57 g, 36,6 mmol), DMAP (0,19 g, 1,53 mmol) y HATU (13,92 g, 36,6 mmol). La solución resultante fue agitada a RT durante 1,5 h. Luego de la concentración a presión reducida el residuo fue disuelto en EtOAc (500 mL) y lavado subsecuentemente con agua (200 mL), 1 N HCl (150 mL), 1 N NaOH (150 mL) y solución salina (200 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada para obtener el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice; hexano/EtOAc; 9:1) para obtener el compuesto del título (10,83 g). UPLC-MS 1: m/z 414,1/416,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 min.

Paso 3: (S)-5-(4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol (C-XXXIV-d)

A RT, se agregaron 60 mL de una solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (89 g, 316 mmol) en Et_2O (300 mL) a una suspensión de magnesio (8,3 g, 343 mmol) en Et_2O (150 mL), seguida por yodo (4,58 g, 18,04 mmol). La mezcla de reacción luego fue calentada bajo reflujo. El resto de la solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina en Et_2O (240 mL) se agregó durante 27 min bajo reflujo. La mezcla de reacción luego fue agitada bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla así obtenida fue agregada a RT durante 15 min a una solución de (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXXIV-c) (37,4 g, 90 mmol) en THF (300 mL). La suspensión resultante fue agitada a RT durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con 2 N de solución de ácido cítrico (600 mL), neutralizada con una solución saturada de $NaHCO_3$ (1200 mL) y extraída dos veces con EtOAc (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo amarillo

luego fue tratado con MeOH (50 mL) y la suspensión blanca resultante fue agitada a RT durante 16 h. La suspensión fue filtrada, lavada con MeOH (20 mL) para obtener el producto deseado. Luego de la concentración del licor madre, el producto crudo fue tratado de manera similar. El licor madre resultante fue concentrado y purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc 95:5). En total el producto del título (26,43 g) fue obtenido como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 16,1, 1,4 Hz, 1H), 3,30 (dd, bajo pico de d_6-DMSO), 3,90 – 3,75 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,12 (m, 2H), 1,90 – 1,71 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 394,2/396,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 min.

Paso 4: (S)-2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIV-e) y (R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIV-f)

A 0ºC se agregó borohidruro de sodio (8,1 g, 212 mmol) en porciones durante 5 min a una solución de (S)-5-(4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol (C-XXXIV-d) (27,9 g, 70,7 mmol) en THF/MeOH (220 mL, relación 1:1). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h, luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ (400 mL) y extraída dos veces con EtOAc (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (400 mL) y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 10% a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (18,7 g) como un aceite incoloro. UPLC-MS 1: m/z 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min y 0,91 min.

La mezcla diaestereomérica (18,7 g) fue sometida a SFC quiral (ChiralPak IG, 250×30mm D.I., 10 µm. CO_2/IPA (0,1% amoníaco) 1:1, 38ºC, velocidad de flujo: 60 mL/ min) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados con un exceso diaestereomérico de >99%, respectivamente:

(S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIV-e) (11,69 g): SFC Quiral: (Chiralpak IG 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) 6:4, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 6,92 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 16,1, 1,9 Hz, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 1,63 – 1,28 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura cristalina de rayos X de la sal de HCl del compuesto del título.

Otro diaestereómero (R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIV-f) (5,70 g): SFC Quiral: (Chiralpak IG 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/IPA (0,05% DEA) 6:4, velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 2,87 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 16,0, 1,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 16,1, 1,6 Hz, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,64 – 2,52

(m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 1H), 1,54 – 1,31 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,86 min.

Paso 5: Terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-g)

A RT y bajo Ar se agregaron Boc-anhídrido (6,71 g, 30,7 mmol) y TEA (7,8 mL, 55,9 mmol) a una solución de (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIV-e) (11,1 g, 27,9 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min, luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL). La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (400 mL) y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (14,2 g), como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 – 7,27 (m, 5H), 7,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 4,22 – 3,85 (m, 1H), 3,48 – 3,31 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,56 – 1,21 (m, 10H), 1,10 – 0,65 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 440,3/442,3 $[M-tBu+H]^+$, t_R = 1,63 min.

Paso 6: Terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV)

Una suspensión de terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-g) (14,2 g, 28,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 42,9 mmol), acetato de potasio (8,4 g, 86 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (2,3 g, 2,86 mmol) en tolueno (100 mL) fue purgada con Ar, luego agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue diluida con DCM a RT, filtrada sobre Celite y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (13,4 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 588,5 $[M+formato]^-$, t_R = 1,65 min.

Síntesis alternativa del intermedio C-XXXIV-b:

Paso 1: (2S,5S)-5-(2-Bromo-4,6-difluorobencil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona

A RT, se agregó (2S,5S)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (CAS 81036-97-7) (28,2 g, 128,2 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (CAS 1807193-40-3) (70,9 mmol) en THF (250 mL). La mezcla fue enfriada a -10,0°C y se agregó lentamente una solución de LiHMDS (108,1 g, 116 mmol, 1M en THF) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó entibiar a RT y fue agitada durante 18 h más. Se agregó una solución al 20% de NH_4Cl (220 mL). La mezcla fue extraída con MTBE (200 mL) y agitada durante 1 h. La fase orgánica fue separada y parcialmente concentrada para obtener una solución del producto del título en MTBE. UPLC-MS 1: t_R = 1,52 min.

Paso 2: Potasio (S)-4-bromo-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato

Una solución de (2S,5S)-5-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-2-(terc-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona en MTBE (103,11 mmol) fue diluida con THF (400 mL) y enfriada a 0±5°C. Se agregó tBuOK (34,7 g, 309,3 mmol) en el término de 30 min, la mezcla se dejó entibiar a RT y fue agitada durante 18 h. Se agregó una solución al 10% de NH_4Cl (220 mL). La mezcla fue extraída con isopropil acetato, luego agitada durante 1 h. La fase orgánica fue separada y parcialmente concentrada. Se intercambió THF progresivamente por isopropil acetato mediante la adición iterativa de IPAC y concentración parcial. La mezcla luego fue enfriada a 10°C y agitada durante 1 h. El sólido fue filtrado y recristalizado con isopropil acetato para obtener el producto del título (34 g) como un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 7,05 (ddd, J = 15,8, 9,3, 2,2 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 18,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 335,0/337,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,07 min.

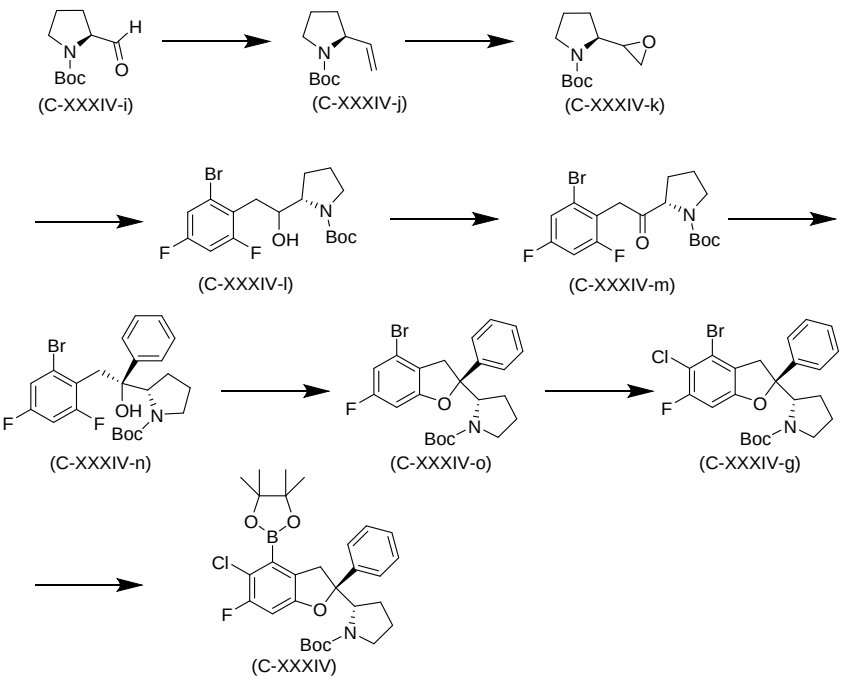
Paso 3: Ácido (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXIV-b)

A 0±5°C, se agregaron p-TsOH (21,3 g, 112 mmol) y N-clorosuccinimida (11,68 g, 87,5 mmol) a una solución de potasio (S)-4-bromo-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (30 g, 80,0 mmol) en ACN (255 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a 0°C. Finalizada, se agregó agua (150 mL). Se agregó una solución al 10% de Na_2SO_3 lentamente a 0-10°C. Se agregó TBME (150 mL) y la mezcla fue agitada durante 0,5 h. Las dos fases fueron separadas. A la fase acuosa se agregó tolueno (150 mL) y la mezcla fue agitada durante 0,5 h. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de 2N HCl (60 mL) y la mezcla obtenida fue agitada durante 1 h. La fase orgánica fue separada y concentrada para obtener el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 91%.

El residuo obtenido fue disuelto en THF (200 mL). La mezcla fue calentada a 60-65°C y una solución de (R)-(+)-feniletilamina (6,95 g) en THF (40 mL) se agregó durante 30 min. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 30 min. y luego se enfrió lentamente a RT dentro de 1 h y fue agitada durante 2 h más. La mezcla fue filtrada. El sólido fue lavado con THF (24 mL), y luego secado a 50°C durante 5 h bajo presión reducida para obtener la sal de (R)-(+)-feniletilamina del producto del título (21,1 g) que fue suspendida en tolueno (105 mL) y agua (30 mL). Se agregó lentamente una solución de HCl concentrada (6,4 g) a RT a la mezcla. La mezcla luego fue agitada a RT durante 0,5 h. La fase acuosa fue separada. La fase orgánica fue lavada con agua (20 mL), y luego concentrada bajo presión reducida para obtener una solución del producto del título como sal de (R)-(+)-feniletilamina con un exceso enantiomérico de 99%. Esta sal (60,0 g, 121,8 mmol) fue lentamente agregada a una solución de NaOH (7,5 g) en agua (375 mL). La suspensión fue agitada a RT durante 30 min, luego extraída dos veces con DCM (2 x 250 mL). A la capa acuosa se agregó DCM (200 mL) y el pH se ajustó a pH= 1 con 2 N HCl acuoso a 0-5°C. La mezcla fue agitada durante 10 min. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue

extraída con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro filtradas y concentradas para obtener el producto del título como ácido libre.

Esquema de Reacción C-XXXIV-2:



Paso 1: Terc-butil (S)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-j)

A RT, bajo una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de Ph_3PCH_3Br (161,4 g, 451,7 mmol) y KO^tBu (50,7 g, 451,7 mmol) en THF (500 mL) fue agitada durante 4 h, luego enfriada a -70°C. Una solución de (*S*)-terc-butil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-i) (75,0 g, 376 mmol) en THF (150 mL) se agregó por goteo durante 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de -20°C. La mezcla de reacción luego fue agitada durante 16 h a RT. Finalizada la reacción, se agregó 20 % en peso de NH_4Cl (200 mL) y la capa orgánica fue separada. La capa de agua fue extraída con EtOAC (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener un aceite amarillo pálido. Se agregó heptano (400 mL) y la suspensión resultante fue agitada vigorosamente a 0~5°C durante 1 h y filtrada. El filtrado fue secado bajo HV para obtener el producto del título (76 g) como un aceite amarillo que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Terc-butil (2S)-2-(oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-k)

A 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó mCPBA (155,4 g, 693,5 mmol, 77% w/w) en porciones a terc-butil (S)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-j) (76 g, 424 mmol) disuelto en DCM (700 mL), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla de reacción luego fue agitada durante 2 h a RT. Finalizada la reacción, una solución de $Na_2S_2O_3$ (48,6 g, 385,3 mmol) en agua (300 mL) fue agregada lentamente para apagar el exceso de mCPBA. Se

agregó Na_2CO_3 saturado acuoso (200 mL) para ajustar el pH a 7-8. La capa orgánica fue separada y la capa de agua fue extraída con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 5% $NaHCO_3$ (100 mL), luego con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas hasta un volumen de ca. 100 mL. Se agregó heptano (600 mL) y la suspensión resultante fue filtrada. El filtrado fue concentrado y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice con *n*-heptano/EtOAc para obtener el producto del título (62 g) como un aceite amarillo.

Paso 3: Terc-butil (2S)-2-(2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-l)

A -70ºC, bajo una atmósfera de nitrógeno, *i*PrMgCl (190 mL, 2,0 M en THF, 102,8 mmol) se agregó por goteo durante 30 min a una solución de 1-bromo-3,5-difluoro-2-yodobenceno (120,5 g, 377,9 mmol) en THF (800 mL) manteniendo la temperatura interna en -40°C a -35°C. La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 1 h. Finalizada la reacción se agregó rápidamente CuI (11,1 g, 58,1 mmol) en una porción. Una solución de terc-butil (2S)-2-(oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-k) (62 g, 290,7 mmol) en THF (100 mL) se agregó por goteo durante 10 min manteniendo la temperatura interna en -40°C a -30°C. La mezcla de reacción luego fue gradualmente entibiada a RT y se agitó durante la noche. Se agregó 20 % en peso de. NH_4Cl (700 mL) acuoso con cuidado para apagar la reacción seguido por MTBE (400 mL). La capa orgánica fue separada y la capa de agua fue extraída con MTBE (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 20 % en peso de solución salina (300 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener el producto del título (118 g) como un aceite amarillo pálido que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (dt, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 3,01 – 2,78 (m, 2H), 2,14 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{12}H_{15}BrF_2NO$ $[M\text{-}Boc]^+$ 306,0300, encontrado 306,0292.

Paso 4: Terc-butil (S)-2-(2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)acetil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-m)

A RT, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de terc-butil (2S)-2-(2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-l) (118 g, 290 mmol) en DCM (700 mL) se agregó por goteo durante 30 min a RT a una solución de periodinano de Dess-Martin (135,5 g, 319,5 mmol) en DCM (700 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 45 min. Finalizada la reacción una solución de Na_2SO_3 (58,6 g) en agua (300 mL) fue cuidadosamente agregada para apagar la reacción manteniendo la temperatura interna en 0 a 5°C. 15 % en peso. Se agregó Na_2CO_3 (350 mL) para ajustar el pH a 7-8 manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La capa orgánica fue separada y la capa de agua fue extraída con DCM (500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 5 % en peso $NaHCO_3$ (300 mL) luego con 20 % en peso de solución salina (300 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice;

heptano/MTBE; gradiente: 3% a 20% MTBE) para obtener el producto del título (75 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 4,49 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 0,3H), 4,37 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 0,7H), 4,08 – 3,86 (m, 2H), 3,67 – 3,39 (m, 2H), 2,35 – 2,05 (m, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,48 (s, 2,7H), 1,47 (s, 6,3H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{12}H_{13}BrF_2NO$ $[M\text{-}Boc]^+$ 304,0143, encontrado 303,9271.

Paso 5: Terc-butil (S)-2-((S)-2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-1-hidroxi-1-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-n)

A 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó PhMgBr (40 mL, 128,6 mmol, 2,5 M en Et_2O) por goteo durante 30 min **a** terc-butil (S)-2-(2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)acetil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-m) (26 g, 64,3 mmol) en una mezcla de DCM (260 mL) y heptano (260 mL), manteniendo la temperatura interna en -5-0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 10 min antes de ser apagada agregando lentamente NH_4Cl acuoso saturado (150 mL). Se agregó MTBE (200 mL) y la capa orgánica fue separada. La capa de agua fue extraída con MTBE (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 20 % en peso de solución salina (300 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; heptano/MTBE; gradiente: 2% a 3% MTBE) para obtener el producto del título (14 g), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 2H), 7,31 (dt, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 4,42 – 4,19 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,41 – 1,21 (m, 2H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{27}BrF_2NO_3$ $[M+H]^+$ 482,1137, encontrado 481,9654.

Paso 6: Terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-o)

A 0ºC, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó KO*t*Bu (37,3 mL, 37,3 mmol, 1 M en THF) por goteo durante 15 min a una solución de terc-butil (S)-2-((S)-2-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-1-hidroxi-1-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-n) (15 g, 31,1 mmol) en THF (150 mL), manteniendo la temperatura interna en -5-0 ºC. La mezcla de reacción fue agitada a -5-0 ºC durante 30 min. Finalizada, la mezcla fue diluida con MTBE (200 mL) y fue apagada agregando 5 % en peso de $NaHCO_3$ acuoso (150 mL) manteniendo la temperatura interna en -5-0 ºC. La mezcla fue agitada durante 15 min a -5-0 ºC. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con MTBE (200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener el producto del título (14,3 g) que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,28 (m, 5H), 6,98 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 4,19 – 3,78 (m, 1H), 3,44 – 3,19 (m, 2H), 2,91 – 2,72 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,35 (s, 2H), 1,34 (s, 7H), 1,28 – 1,21 (m, 1H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C18H_{18}BrFNO$ $[M\text{-}Boc]^+$ 362,0550, encontrado 361,9654.

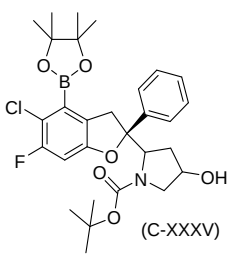
Paso 7: Terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-g)

A 0ºC, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron p-TsOH (6,9 g, 36,3 mmol) y N-clorosuccinimida (4,85 g, 36,3 mmol) a una solución de terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-o) (14 g, 30,3 mmol) en ACN (280 mL) y THF (140 mL), manteniendo la temperatura interna en -8-0ºC. La mezcla de reacción fue agitada a -8-0 ºC durante 3 h. La mezcla fue diluida con MTBE (200 mL) y apagada agregando 6 % en peso de Na_2CO_3 acuoso (150 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con MTBE (200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con 6 % en peso de Na_2CO_3 acuoso, solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; heptano/MTBE; 5% MTBE) para obtener el producto del título (14 g), como una espuma amarilla clara.

Paso 8 : Terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV).

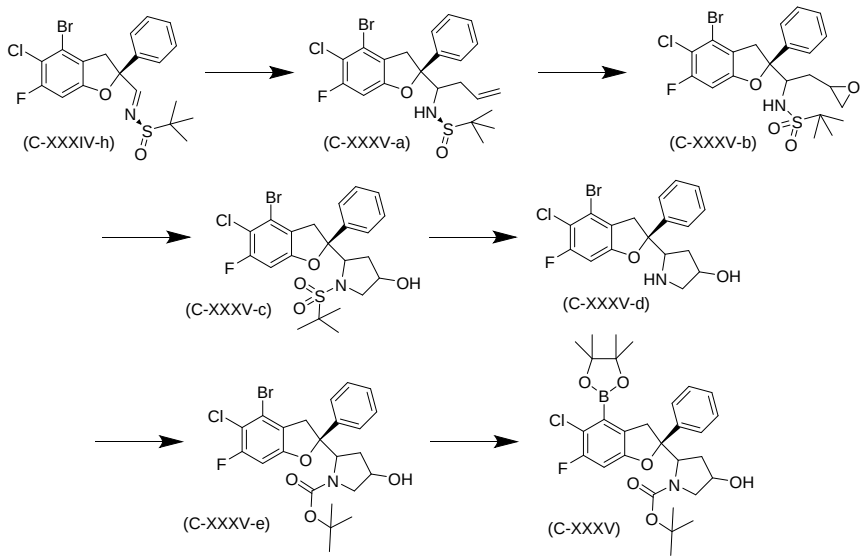
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL fue cargado con terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV-g) (20,0 g, 40,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,3 g, 52,34 mmol), KOAc (11,9 g, 120,77 mmol) y tolueno (140 mL). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno durante 20 min. Se agregó $PdCl_2$(dppf) (2,4 g, 3,22 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en una porción. La mezcla fue calentada a 100°C y agitada durante 16 h. La mezcla luego fue enfriada a RT, filtrada por Celite y concentrada a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/MTBE 5:1) para obtener el compuesto del título (14,5) como una espuma. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,34 – 3,98 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 16,7 Hz, 2H), 3,06 – 2,83 (m, 1H), 2,09 – 1,78 (m, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (s, 12H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{29}H_{37}BClFNO_5$ $[M+H]^+$ 544,2432, encontrado 544,2897.

Síntesis de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXV)



(C-XXXV)

Esquema de Reacción C-XXXV:



Paso 1: (R)-N-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXV-a)

A 0°C, se agregó por goteo bromuro de alilmagnesio (15 mL, 15 mmol, 1 M en Et_2O) a una solución de (R)-N-((E)-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXIV-h, preparada a partir de aldehído C-XXXII-a y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida usando $Ti(OEt)_4$ como ácido Lewis) (3,0 g, 3,27 mmol) en DCM (17 mL). La RM fue agitada a 0°C durante 1,5 h. Se agregó una solución saturada de NH4Cl. La mezcla fue agitada durante 10 min a RT luego neutralizada con una solución de 2 N HCl. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 5% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,0 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 500,2/502,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min.

Paso 2: N-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(oxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXV-b)

A RT, una solución de (R)-N-(1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXVa) (1,00 g, 1,92 mmol) en DCM (38 mL) fue tratada con mCPBA (1,42 g, 5,75 mmol, 70 %). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; DCM/MeOH; gradiente 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (930 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1, m/z 532,1/534,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 min.

Paso 3: 5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)pirrolidin-3-ol (C-XXXV-c)

A RT, a una solución de N-(1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(oxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXV-b) (930 mg, 1,54 mmol, 88%) en DMF

(15 mL) se agregó K_2CO_3 (637 mg, 4,6 mmol). La mezcla fue agitada a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, luego fue filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (1,1 g) que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 2: m/z 576,1 /578,1 $[M+formato]^-$, t_R = 6,52/6,68/6,76/6,82 min.

Paso 4: 5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXV-d)

A 0°C, se agregó ácido trifluorometanosulfónico (0,40 mL, 4,61 mmol) a una solución de 5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)pirrolidin-3-ol (C-XXXV-c) (1,10 g, 1,54 mmol, 90%) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 90 min. Se agregó 1M de solución de NaOH. La mezcla fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (800 mg) que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 412,2/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,84/0,86 min.

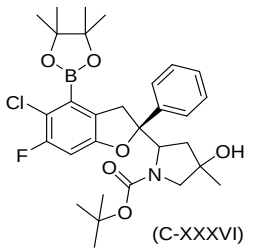
Paso 5: Terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXV-e)

A RT, a una solución de 5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXV-d) (800 mg, 1,54 mmol, 80%) en dioxano (8 mL) se agregaron TEA (0,65 mL, 4,6 mmol) y Boc-anhídrido (370 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 d. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (620 mg) como una espuma amarillenta. UPLC-MS 1: m/z 512,3/514,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,41/1,42/1,46/1,47 min.

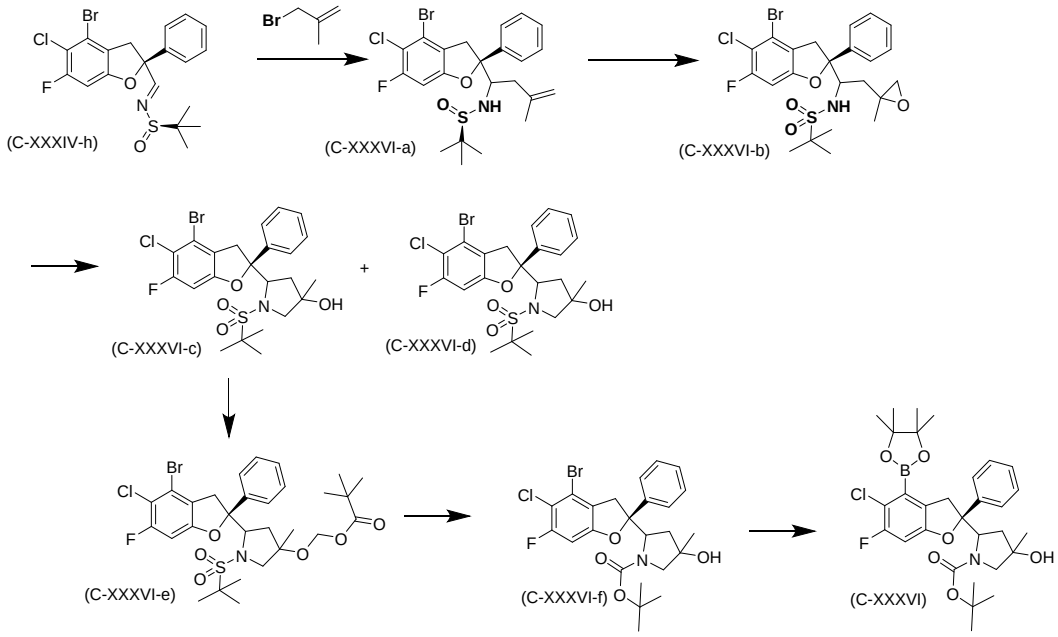
Paso 6: Terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXV)

Una suspensión de terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXV-e) (610 mg, 1,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (440 mg, 1,73 mmol), acetato de potasio (340 mg, 4,46 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (94 mg, 0,115 mmol) en tolueno (2 mL) fue purgada con Ar, luego agitada a 110°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, filtrada por Hyflo y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente: 10% a 30% EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (600 mg) como una espuma sólida. UPLC-MS 1: m/z 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,47/1,49/1,51 min.

Síntesis de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVI)



Esquema de Reacción C-XXXVI:



Paso 1: (R)-N-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3-metilbut-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXVI-a)

A RT, se agregaron una solución de 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0,45 g, 3,37 mmol) en Et_2O (5 mL) y 2 gotas de metilyoduro a una suspensión de polvo de magnesio (1,23 g, 50 mmol) en Et_2O (5 mL). La solución remanente de 3-bromo-2-metilprop-1-eno (4,10 g, 30,3 mmol) en Et_2O (20 mL) luego fue agregada por goteo manteniendo la temperatura interna por debajo de 35°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16h. La solución así obtenida se agregó por goteo a RT a una solución de (R)-N-((E)-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXIV-h) (1,7 g, 3,37 mmol) en Et_2O (24 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla de reacción fue agitada durante 10 min. La mezcla luego fue neutralizada con una solución de 2 M HCl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (1,9 g). UPLC-MS 1: m/z 514,2/516,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,48 min.

Paso 2: *N*-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXVI-b)

A RT, una solución de (R)-N-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3-metilbut-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXVI-a) (4,1 g, 6,29 mmol, 79%) en DCM (125 mL) fue tratada con mCPBA (4,65 g, 18,9 mmol, 70 %). La mezcla de reacción fue agitada

a RT durante 16 h, luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; DCM/MeOH; gradiente 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (3,06 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 2: m/z 544,1/546,1 $[M-H]^-$, t_R = 7,28/7,33 min.

Paso 3: 5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol (C-XXXVI-c y C-XXXVI-d)

A una solución de N-(1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXVI-b) (3,05 g, 4,80 mmol, 86%) en DMF (45 mL) se agregó K_2CO_3 (1,99 g, 14,4 mmol). La mezcla fue agitada a 100°C durante 24 h, luego a RT. Los sólidos fueron filtrados. Luego de la concentración el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc) para obtener dos diaestereoisómeros separados.

Diaestereómero C-XXXVI-c (420 mg) : UPLC-MS 1: m/z 590,2/592,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,33 min.

Diaestereómero C-XXXVI-d: (1,0 g) : UPLC-MS 1: m/z 590,2/592,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,40 min.

Paso 4: ((5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)-3-metilpirrolidin-3-il)oxi)metil pivalato (C-XXXVI-e)

A 0°C, se agregó NaH (35,3 mg, 0,88 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de 5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol (C-XXXVI-c) (420 mg, 0,77 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada 0°C durante 45 min. Luego se agregó clorometil pivalato (0,13 mL, 0,85 mmol) y la mezcla fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó más NaH (35,3 mg, 0,88 mmol, 60% en aceite mineral) seguido por clorometil pivalato (130 mg, 0,85 mmol). La mezcla fue agitada durante 24 h más antes de ser apagada con agua. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (600 mg) como una espuma incolora que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 677,3/679,3 $[M+OH]^+$, t_R = 1,57 min.

Paso 5: Terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVI-f)

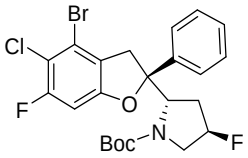
A RT, se agregó ácido trifluorometanosulfónico (0,20 mL, 2,30 mmol) a una solución de ((5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)-3-metilpirrolidin-3-il)oxi)metil pivalato (C-XXXVI-e) (508 mg, 0,77 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 20 min a RT antes de ser apagada con una solución de 1 M NaOH. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el intermedio 5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (800 mg, UPLC-MS 1 : m/z 426,1/428,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 min) que fue disuelto nuevamente en DCM (15 mL). Se agregaron TEA (0,32 mL, 2,3 mmol) y Boc-anhídrido (250 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción

fue agitada a RT durante 16 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (200 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 526,2/528,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 min.

Paso 6: Terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVI)

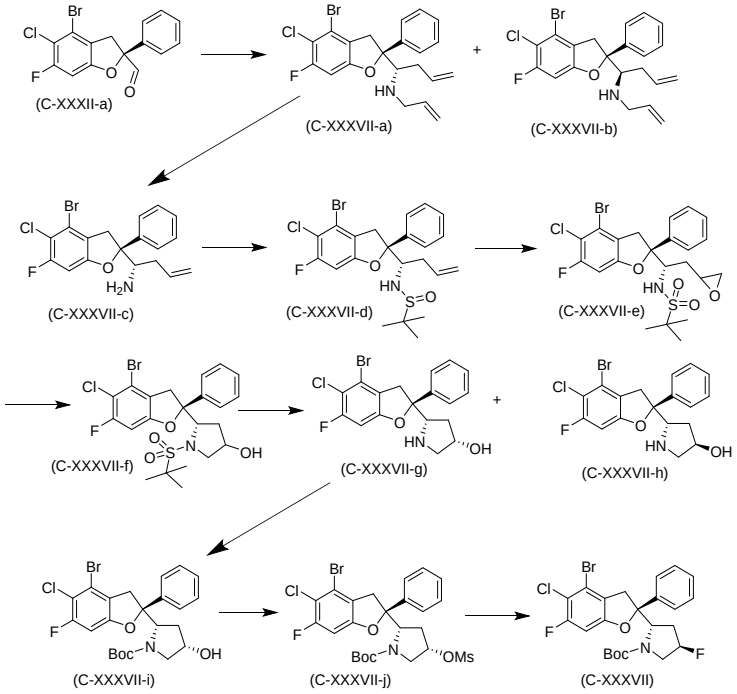
Una suspensión de terc-butil 2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVI-f) (200 mg, 0,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (134 mg, 0,53 mmol), acetato de potasio (105 mg, 1,06 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (29 mg, 0,035 mmol) en tolueno (0,9 mL) fue purgada con Ar, luego agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue diluida con tolueno, filtrada por Hyflo y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (150 mg) como una espuma. UPLC-MS 1: m/z 574,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 min; la configuración absoluta en la posición C-2 y la posición C-4 de pirrolidina no fue asignada.

Síntesis de terc-butil (2S,4R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII)



(C-XXXVII)

Esquema de Reacción C-XXXVII:



Paso 1: (S)-N-Alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-a) y (R)-N-alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-b)

Bajo Ar, se agregaron alilamina (13 mL, 173 mmol) y AcOH (2 mL, 34,5 mmol) a una solución agitada de ((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXII-a) (12,3 g, 34,5 mmol) en DCM (75 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a RT y concentrada. El intermedio crudo fue disuelto en THF (75 mL) y una solución de bromuro de alil magnesio en Et_2O (52 mL, 52 mmol) fue agregada a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a RT, luego fue apagada mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (200 mL) y extraída dos veces con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (150 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 6% EtOAc) para obtener dos diaestereoisómeros separados:

(S)-N-Alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-a) (6,1 g): UPLC-MS 1: m/z 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,51 min.

(R)-N-alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-b) (5,7 g): UPLC-MS 1: m/z 436,1/438,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 min.

Paso 2: (S)-1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-c)

Bajo Ar, se agregaron ácido N,N'-dimetilbarbitúrico (6,54 g, 41,9 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,161 g, 0,140 mmol) a una solución agitada de (S)-N-alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-a) (6,1 g, 14,0 mmol) en DCM (75 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 40°C durante 2 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 35% EtOAc) para obtener el producto del título (5,7 g). UPLC-MS 1: m/z 396,3/398,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min.

Paso 3: N-((S)-1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXVII-d)

Bajo Ar, se agregaron TEA (4,02 mL, 28,8 mmol) y terc-butilsulfinil cloruro (2,0 mL, 15,9 mmol) a una solución agitada de (S)-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XXXVII-c) (5,72 g, 14,42 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (125 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto del título (5,5 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 500,1/502,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 min.

Paso 4: N-((1S)-1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(oxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXVII-e)

A RT, bajo Ar, se agregó mCPBA (8,1 g, 32,7 mmol) a una solución agitada de N-((S)-1-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XXXVII-d) (5,46 g, 10,9 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 20 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 50% EtOAc) para obtener el producto del título (5,1 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 530,0/532,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,33 min.

Paso 5: (5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-f)

Bajo Ar, se agregaron KI (1,57 g, 9,48 mmol) y K_2CO_3 (3,93 g, 28,4 mmol) a una solución agitada de N-((1S)-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-2-(oxiran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (C-XXXVII-e) (5,05 g, 9,48 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAC (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 55% EtOAc) para obtener el producto del título (4,9 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 551,1,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,34 min.

Paso 6: (3S,5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) y (3R,5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-h)

A 0ºC, bajo Ar, se agregó ácido tríflico (2,5 mL, 28,0 mmol) por goteo a una solución agitada de (5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(terc-butilsulfonil)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-f) (5,0 g, 9,35 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (125 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ (125 mL) y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 7% MeOH) para separar los diaestereoisómeros:

(3S,5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) (1,2 g). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,05

(q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 1,74 (dt, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 1,31 (ddd, J = 12,4, 9,5, 6,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min.

(3R,5S)-5-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-h) (1,6 g) ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (td, J = 11,4, 9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min.

Paso 7: Terc-butil (2S,4S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII-i)

A RT, se agregaron Boc-anhídrido (0,75 mL, 3,10 mmol) y TEA (0,8 mL, 5,62 mmol) a una solución agitada de (3S,5S)-5-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) (1,2 g, 2,81 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto del título (1,42 g). UPLC-MS 1: m/z 556,0/557,9 $[M+formatol]^-$, t_R = 1,38 min.

Paso 8: Terc-butil (2S,4S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII-j)

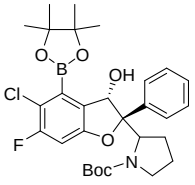
A 0°C, bajo Ar, se agregaron anhídrido metanosulfónico (68 mg, 0,390 mmol) y TEA (0,14 mL, 0,98 mmol) a una solución agitada de terc-butil (2S,4S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII-i) (100 mg, 0,195 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el producto del título. UPLC-MS 1: m/z 534,0/536,0 [M-*terc-butilo*]$^+$, t_R = 1,42 min.

Paso 9: Terc-butil (2S,4R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII)

A RT, bajo Ar, se agregó TBAF (15,1 mL, 15,1 mmol, 1 M en THF) a una solución agitada de terc-butil (2S,4S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII-j) (890 mg, 1,51 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción luego fue agitada a 40°C durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por HPLC preparativa

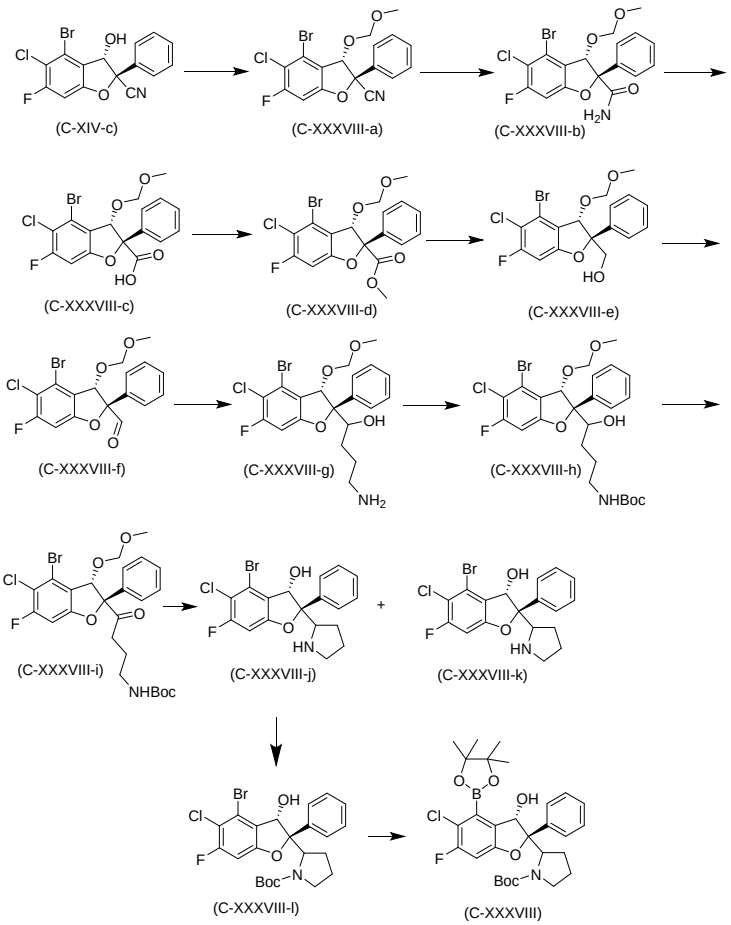
(Waters Sunfire prep C18, OBD 5µm. 30 X 100mm, A: H2O+0,1% TFA, B: ACN, Gradiente: 25 a 100% B en 20 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min) para obtener el producto del título (109 mg). UPLC-MS 1: m/z 458,0/460,0 [M-*terc-butilo]*$^+$, t_R = 1,43 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 54 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 11H), 3,84 (s br, 2H), 3,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,37 – 2,02 (m, 3H), 1,29 (s, 9H).

Síntesis de terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVIII)



(C-XXXVIII)

Esquema de Reacción C-XXXVIII:



Paso 1: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XXXVIII-a)

A 0°C, bajo Ar, se agregó NaH (1,65 g, 65,1 mmol, 95%) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) (20 g, 54,3 mmol) en DMF (200 mL). Luego de 30 min, se agregó clorometil metil éter (5,36 mL, 70,5

mmol) y la mezcla fue agitada a RT durante otras 2 horas. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) a lo que siguió la extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y secados sobre Na_2SO_4. La concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (10,6 g) como un sólido blanco. UPLC-MS 1: sin ionización, t_R = 1,33 min.

Paso 2: (2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXXVIII-b)

A RT, se agregó LiOH (3,1 g, 128 mmol) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XXXVIII-a) (10,6 g, 25,7 mmol) en dioxano (75 mL) y agua (75 mL). Luego de 2 h a 100°C la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de 1 N HCl y extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 1 N HCl (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 85% EtOAc) para obtener el producto del título (6,9 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 428,1/430,1 $[M-H]^-$, t_R = 1,11 min.

Paso 3: Ácido (2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXVIII-c)

A RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (1,92 g, 80,0 mmol) a una solución agitada de (2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XXXVIII-b) (6,9 g, 16,02 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (20 mL). Luego de 20 h a 100°C, la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de 1 N HCl y extraída dos veces con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 1 N HCl, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener el producto del título (5,61 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 448,1/450,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,05 min.

Paso 4: (2R,3S)-Metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXXVIII-d)

A 0°C, se agregó DMF (0,101 mL, 1,300 mmol) a una solución de ácido (2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXVIII-c) (5,61 g, 13,00 mmol) y cloruro de oxalilo (1,48 mL, 16,90 mmol) en DCM (50 mL). Luego de 1 h a 0°C, se agregó MeOH (26,3 mL, 650 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada adicionalmente a RT durante 1 h. La mezcla fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, (100 mL), luego extraída dos veces con DCM (2 x 125 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$,(125 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 25% EtOAc) para obtener el producto del título (3,39 g). UPLC-MS 1: m/z 462,1/464,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,31 min.

Paso 5: ((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XXXVIII-e)

A 0ºC, bajo Ar, se agregó $LiBH_4$ (0,331 g, 15,21 mmol) en porciones a una solución agitada de (2R,3S)-metil-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXXVIII-d) (3,39 g, 7,61 mmol) en una mezcla de THF (50 mL) y MeOH (1,23 mL, 30,4 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue apagada agregando una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y extraída con EtOAc (2 * 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 75% EtOAc) para obtener el producto del título (2,81 g). UPLC-MS 1: m/z 461,1/463,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,24 min.

Paso 6: (2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXVIII-f)

A -78°C, se agregó DMSO (0,95 mL, 10,76 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,95 mL, 10,76 mmol) en DCM (15 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregó una solución de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XXXVIII-e) (2,81 g, 6,73 mmol) en DCM (10 mL) seguida por TEA (4,7 mL, 33,6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina (75 mL), luego extraída dos veces con DCM (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (75 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (2,85 g) que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: t_R = 1,25 min.

Paso 7: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XXXVIII-g)

Bajo Ar, se agregó una solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (0,29 g, 1,03 mmol) en Et_2O (2 mL) y un cristal de I_2 a una suspensión agitada de magnesio (0,333 g, 13,71 mmol) en Et_2O (3 mL). La suspensión fue calentada a reflujo hasta que el color desapareció y se agregó más solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (2,592 g, 9,26 mmol) en Et_2O (15 mL). Luego de 1 h a 40°C, (2R,3S)- se agregó 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXVIII-f) (2,85 g, 6,86 mmol) en THF (15 mL) a 0°C y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y extraída dos veces con EtOAc (2*100 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice DCM/MeOH, gradiente: 0% a 15% MeOH) para obtener el producto deseado (1,1 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 476,2/478,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 min.

Paso 8: Terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XXXVIII-h)

A RT, se agregó Boc-anhídrido (0,554 mL, 2,39 mmol) y TEA (0,61 mL, 4,34 mmol) a una solución agitada de 4-amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XXXVIII-g) (1,03 g, 2,170 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 *100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 75% EtOAc) para obtener el producto deseado (1,2 g). UPLC-MS 1: m/z 574,2/576,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min.

Paso 9: Terc-butil ((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XXXVIII-i)

A -78°C, se agregó DMSO (0,47 mL, 6,68 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,292 mL, 3,34 mmol) en DCM (15 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregaron una solución de terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XXXVIII-h) (1,20 g, 2,09 mmol) en DCM (15 mL) así como TEA (1,46 mL, 10,5 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina (100 mL), luego extraída dos veces con DCM (2*100 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto del título (870 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 572,2/574,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 min.

Paso 10: (2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XXXVIII-j y C-XXXVIII-k)

A RT, se agregó HCl (3,80 mL, 15,2 mmol, 4 M en dioxano) a terc-butil (4-((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XXXVIII-i) (870 mg, 1,519 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo fue disuelto en DCM (3 mL) luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (966 mg, 4,56 mmol) y la mezcla fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice DCM/MeOH, gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener los diaestereoisómeros separados:

Diaestereómero C-XXXVIII-j (380 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 3,93 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,58 – 1,38 (m, 2H), 1,18 – 1,03 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 414,1/416,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min.

Diaestereómero C-XXXVIII-k (213 mg): UPLC-MS 1: m/z 414,1/416,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

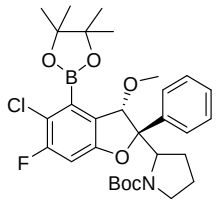
Paso 11: Terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVIII-l)

A RT, se agregaron Boc-anhídrido (0,25 mL, 1,02 mmol) y TEA (0,26 mL, 1,84 mmol) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (C-XXXVIII-j) (380 mg, 0,921 mmol) en THF (8 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2*100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el producto del título (328 mg). UPLC-MS 1: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 min.

Paso 12: Terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVIII)

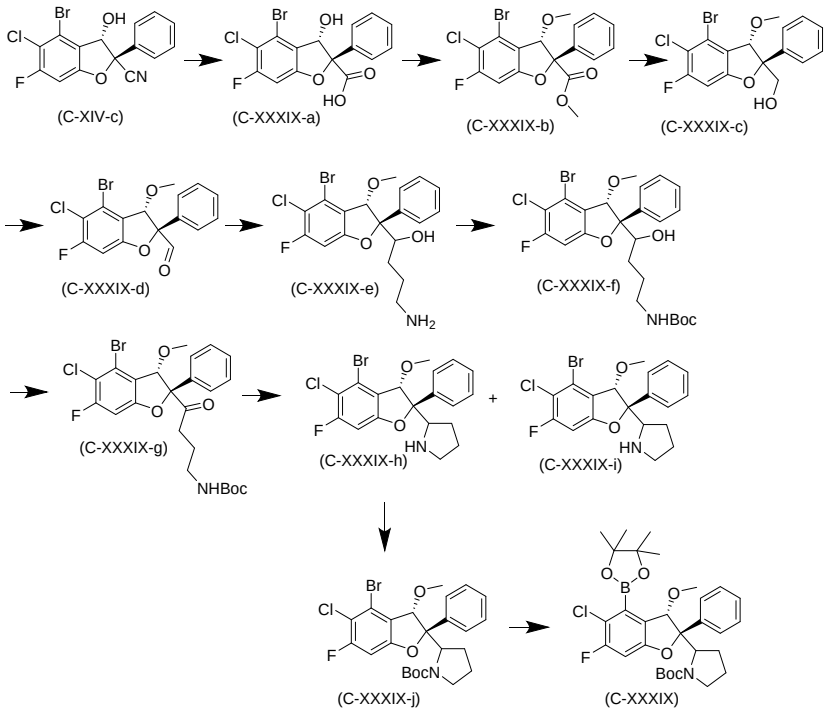
Una suspensión desoxigenada de terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVIII-l) (328 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (244 mg, 0,959 mmol), KOAc (188 mg, 1,92 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (52,2 mg, 0,064 mmol) en dioxano (6 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 100% EtOAc) para obtener el producto del título (399 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 604,4 $[M+formato]^-$, t_R = 1,61 min; la configuración absoluta en la posición C-2 de pirrolidina no fue asignada.

Síntesis de terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIX)



(C-XXXIX)

Esquema de Reacción C-XXXIX:



Paso 1: Ácido (2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXIX-a)

A RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (6,50 g, 271 mmol) a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonitrilo (C-XIV-c) (20 g, 54,3 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (100 mL). Luego de 2 h a 100°C, la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de 1 N HCl y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 1 N HCl, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH; gradiente 0% a 8% MeOH) para obtener el compuesto del título (21,5 g) como un sólido incoloro. LC-MS 1: m/z 386,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 min.

Paso 2: (2R,3S)-Metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXXIX-b)

Bajo Ar, se agregó NaH (5,99 g, 150 mmol, al 60% suspendido en aceite mineral) a una solución agitada de ácido (2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-XXXIX-a) (21,5 g, 55,5 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C. Luego de 30 min, se agregó MeI (7,98 mL, 128 mmol) y se continuó agitando a RT durante otras 2 horas. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ a lo que siguió la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ y secados sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (10,7 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 432,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,33 min.

Paso 3: ((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XXXIX-c)

Bajo Ar, se agregó $LiBH_4$ (1,122 g, 51,5 mmol) en porciones a una solución agitada de (2R,3S)-metil 4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato (C-XXXIX-b) (10,7 g, 25,7 mmol) en una mezcla de THF (200 mL) y MeOH (5 mL) a 0°C y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto del título (7,8 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: sin ionización, t_R = 1,22 min.

Paso 4: (2R,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIX.d)

A -78°C se agregó DMSO (4,57 mL, 64,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (2,82 mL, 32,2 mmol) en DCM (50 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregó una solución de ((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XXXIX-c) (7,8 g, 20,12 mmol) en DCM (50 mL) así como TEA (14,02 mL, 101 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (7,9 g) como un polvo amarronado. UPLC-MS 1: t_R = 1,26 min.

Paso 5: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XXXIX-e)

Bajo Ar, se agregó una solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (0,862 g, 3,07 mmol) en Et_2O (6,25 mL) y un cristal de I_2 a una suspensión agitada de magnesio (0,996 g, 41,0 mmol) en Et_2O (10 mL). La suspensión fue calentada a reflujo hasta que desapareció el color y se agregó más solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (7,758 g, 27,63 mmol) en Et_2O (56,25 mL). Luego de 1 h a 40°C, se agregó (2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIX-d) (7,9 g, 20,49 mmol) en THF (50 mL) a RT y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice DCM/MeOH, gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener el producto deseado (6,65 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 446,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 min.

Paso 6: Terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XXXIX-f)

A RT, se agregaron Boc-anhídrido (3,81 mL, 16,42 mmol) y TEA (4,16 mL, 29,9 mmol) a una solución agitada de 4-amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XXXIX-e) (6,64 g, 14,93 mmol) en THF (100 mL). La mezcla

de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Para el tratamiento, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 60% EtOAc) para obtener el producto deseado (6,3 g). UPLC-MS 1: m/z 546,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 min.

Paso 7: Terc-butil (4-((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XXXIX-g)

A -78°C, se agregó DMSO (2,63 mL, 37,0 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (1,619 mL, 18,50 mmol) en DCM (50 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregaron una solución de terc-butil 4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XXXIX-f) (6,3 g, 11,56 mmol) en DCM (50 mL) así como TEA (8,06 mL, 57,8 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener el producto del título (5,38 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 min.

Paso 8: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIX-h y C-XXXIX-i)

A RT, se agregó HCl (24,78 mL, 99 mmol, 4 M en dioxano) a terc-butil (4-((2R,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XXXIX-g) (5,38 g, 9,91 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue disuelto en DCM (25 mL) y se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6,30 g, 29,7 mmol) antes de agitar durante 1 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo resultante fue sometido a cromatografía flash (sílice DCM/MeOH, gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener los diaestereoisómeros separados, C-XXXIX-h y C-XXXIX-i:

Diaestereoisómero C-XXXIX-h (1,48 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 – 7,56 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,57 – 2,54 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 1,11 – 0,97 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 426,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 min.

Diaestereoisómero C-XXXIX-i (928 mg): UPLC-MS 1: m/z 426,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 min.

Paso 9: Terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIX-j)

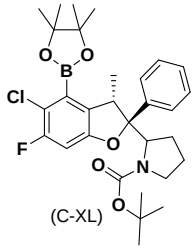
A RT se agregaron Boc-anhídrido (0,838 mL, 3,61 mmol) y TEA (0,915 mL, 6,56 mmol) a una solución agitada de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XXXIX-h) (1,40 g, 3,28 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción fue

agitada a RT durante 1 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el producto deseado (1,69 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 528,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,64 min.

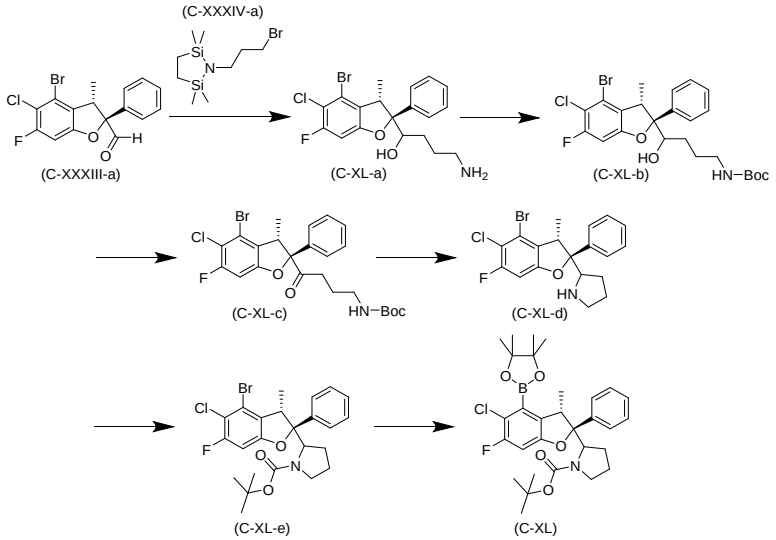
Paso 10: Terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIX)

Una suspensión desoxigenada de terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIX-j) (1,28 g, 2,430 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,925 g, 3,64 mmol), KOAc (0,715 g, 7,29 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,198 g, 0,243 mmol) en dioxano (15 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 50%) para obtener el producto del título (403 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 574,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,61 min; la configuración absoluta en la posición C-2 de pirrolidina no fue asignada.

Síntesis de terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XL)



Esquema de Reacción C-XL:



Paso 1: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XL-a)

A magnesio (1,12 g, 46,0 mmol) en Et_2O (20 mL) a RT se agregaron 3 mL de una solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (C-XXXIV-a) (9,28 g, 33,1 mmol) en Et_2O (40 mL). Se agregó yodo (0,233 g, 0,920 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 45°C. El resto de la solución de 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina se agregó por goteo a reflujo. Luego de 1,5 h a reflujo, la solución de Grignard se dejó enfriar a RT y se agregó por goteo a 0°C a una solución agitada de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIII-a) (8 g, 18,40 mmol) en THF (40 mL). La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 15% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (3,2 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 428,1/430,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,91 min y 0,93 min.

Paso 2: Terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XL-b)

A una solución agitada de 4-amino-1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)butan-1-ol (C-XL-a) (3,23 g, 7,35 mmol) en DCM (30 mL) se agregaron sucesivamente TEA (3,07 mL, 22,1 mmol) y Boc-anhídrido (2,56 mL, 11,03 mmol) a RT. La mezcla de reacción fie agitada a RT durante 15 min. La mezcla cruda fue diluida en DCM y agua y fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Heptano, gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (3,9 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 528,0/530,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,30 min y 1,34 min.

Paso 3: Terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XL-c)

A -78 °C, a una solución agitada de cloruro de oxalilo (1,05 mL, 11,8 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DMSO (1,675 mL, 23,60 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min a -78 °C. Luego se agregó una solución de terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxibutil)carbamato (C-XL-b) (3,9 g, 7,37 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla fue agitada a -78 °C durante 15 min. Se agregó TEA (5,14 mL, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a RT durante 1 h. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Heptano, gradiente 0% a 40% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,88 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 524,2/526,1 $[M-H]^-$, t_R = 1,46 min.

Paso 4: 2-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XL-d)

A 0°C, terc-butil (4-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-oxobutil)carbamato (C-XL-c) (1,87 g, 2,63 mmol) fue tratado con HCl (12 mL, 48,0 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo fue absorbido en MeOH (8 mL) luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,67 g, 7,88 mmol) a RT y la mezcla fue agitada durante 1 h. Se obtuvo una suspensión blanca. Se agregó THF (8 mL) seguido por borohidruro de sodio (1,49 g, 39,4 mmol). La reacción fue apagada con acetona y agua. La mezcla cruda fue extraída dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7 N amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 5% (7 N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (873 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 410,0/412,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min.

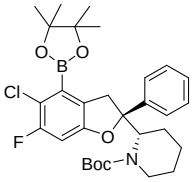
Paso 5: Terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XL-e)

A RT, a una solución agitada de 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina (C-XL-d) (875 mg, 1,96 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TEA (0,82 mL, 5,87 mmol) seguida por Boc-anhídrido (0,681 mL, 2,93 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Hep, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,05 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,14 (m, 4H), 4,63 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 2,34 - 1,92 (m, 3H), 1,69 - 1,51 (m, 4H), 1,41 - 1,14 (m, 9H). UPLC-MS 1: m/z 510,2/512,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,65 min.

Paso 6: Terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XL)

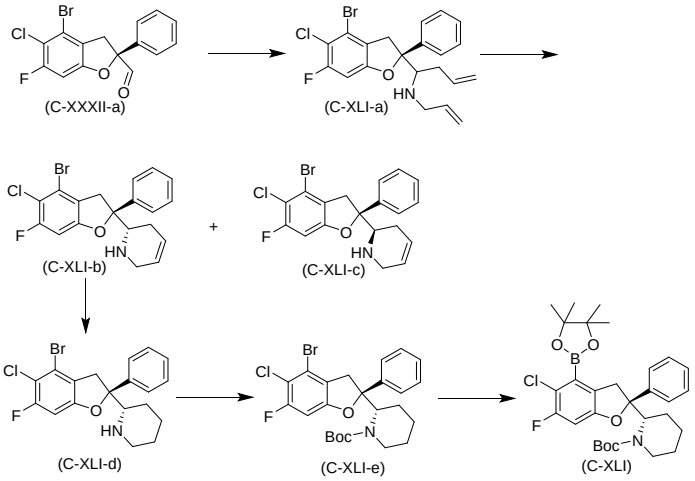
A una mezcla agitada de terc-butil 2-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XL-e) (1 g, 1,76 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,671 g, 2,64 mmol) e hidróxido de potasio (0,247 g, 4,40 mmol) en tolueno (12 mL) se agregó aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,144 g, 0,176 mmol) a 60°C. La mezcla fue agitada a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,2 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,43 - 7,11 (m, 6H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,35 - 1,24 (m, 21H). UPLC-MS 2: m/z 558,2 $[M+H]^+$, t_R = 8,99 min; la configuración absoluta en la posición C-2 de pirrolidina no fue asignada.

Síntesis de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato (C-XLI)



(C-XLI)

Esquema de Reacción C-XLI:



Paso 1: N-Alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XLI-a)

Bajo Ar, se agregaron alilamina (9,2 mL, 122 mmol) y AcOH (1,401 mL, 24,47 mmol) a una solución agitada de ((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXII-a) (8,7 g, 24,5 mmol) en DCM (75 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h, luego concentrada y diluida en THF (75 mL). Luego se agregó bromuro de alil magnesio en Et_2O (36,7 mL, 36,7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. La mezcla luego fue apagada agregando una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (9,1 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,53/1,56 min.

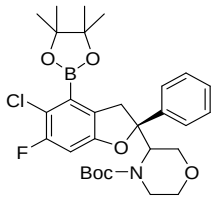
Paso 2: (S)-2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C-XLI-b) y (R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C-XLI-c)

A RT, bajo Ar, se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación benciliden(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(triciclohexilfosfin)rutenio (0,194 g, 0,229 mmol) a una solución agitada de N-alil-1-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)but-3-en-1-amina (C-XLI-a) (5 g, 11,45 mmol) en tolueno (40 mL). La mezcla de reacción fue agitada

a 80°C durante 1 h, luego fue apagada agregando una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y extraída dos veces con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 25% EtOAc) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados:
(S)-2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C-XLI-b) (2,45 g) ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 16,4, 1,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 16,4, 1,5 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 410,2/412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,91 min.
(R)-2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C-XLI-c) (1,15 g) ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,59 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 15,9, 2,0 Hz, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 410,3/412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 min.
Paso 3: (S)-2-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina (C-XLI-d)
A RT, una solución de (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C-XLI-b) (2,45 g, 5,99 mmol) en THF (50 mL) y MeOH (50 mL) fue tratada con Raney-Ni (500 mg) e hidrogenada a una sobrepresión de 0,1 bar en un matraz agitado durante 20 h. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 50% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,14 g). UPLC-MS 1: m/z 412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 min.
Paso 4: Terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato (C-XLI-e)
A RT, se agregaron Boc-anhídrido (1,331 mL, 5,73 mmol) y TEA (1,5 mL, 10,4 mmol) a una solución agitada de (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina (C-XLI-d) (2,14 g, 5,21 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 5 d. Luego se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 x 100 ML). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) para obtener el producto del título (2,14 g). UPLC-MS 1: m/z 454,3/456,3 [M-*terc-b*util+H]$^+$, t_R = 1,64 min.
Paso 5: Terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato (C-XLI)
Una suspensión desoxigenada de terc-butil (S)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato (C-XLI-e) (2,14 g, 4,19 mmol),

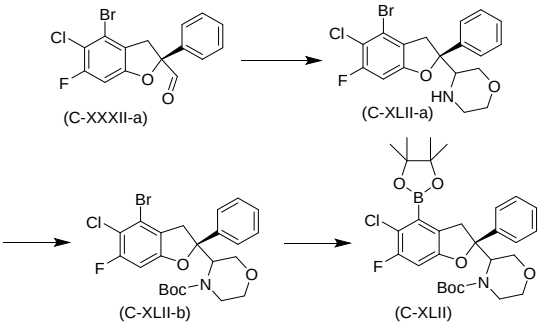
bis(pinacolato)diboro (1,6 g, 6,3 mmol), KOAc (1,3 g, 12,6 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,345 g, 0,420 mmol) en tolueno (25 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 10%) para obtener el producto del título (1,94 g) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 558,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,65 min.

Síntesis de terc-butil 3-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato (C-XLII)



(C-XLII)

Esquema de Reacción C-XLII:



Paso 1: 3-((S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina (C-XLII-a)
Bajo Ar, se agregaron (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXII-a) (2,5 g, 6,97 mmol) y tamices moleculares 4A en polvo (ca. 100 mg/mmol) a una solución agitada del Reactivo SnAP M (2,5 g, 6,97 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h y filtrada por Celite para eliminar los tamices moleculares. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener la imina pura. En un matraz separado, se suspendió $Cu(OTf)_2$ anhidro (2,5 g, 6,97 mmol) en HFIP (10 mL). Se agregó 2,6-lutidina (0,81 mL, 6,97 mmol) y la suspensión resultante fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó la solución de la imina disuelta en DCM/HFIP (20 mL, 1:1) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con DCM (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener el producto del título (1,34 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 y 0,95 min.

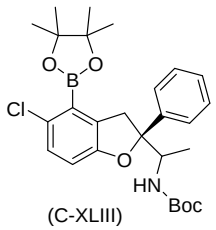
Paso 2: Terc-butil 3-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato (C-XLII-b)

A RT, se agregaron Boc-anhídrido (0,95 mL, 3,96 mmol) y TEA (0,7 mL, 4,95 mmol) a una solución agitada de 3-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina (C-XLII-a) (1,4 g, 3,30 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con $NaHCO_3$ saturado (75 mL) y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 50% EtOAc) para obtener el producto deseado (1,7 g) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 556,1/558,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,51 y 1,52 min.

Paso 3: Terc-butil 3-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato (C-XLII)

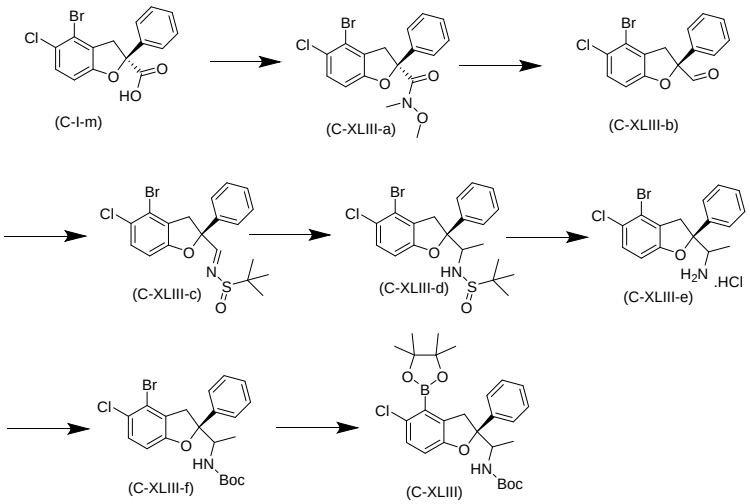
Una suspensión desoxigenada de terc-butil 3-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato (C-XLII-b) (995 mg, 1,94 mmol), bis(pinacolato)diboro (739 mg, 2,91 mmol), KOtBu (305 mg, 2,72 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (158 mg, 0,194 mmol) en tolueno (10 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 40%) para obtener el producto del título (890 mg) como una mezcla diaestereomérica. UPLC-MS 1: m/z 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 y 1,55 min.

Síntesis de terc-butil (1-((S)-5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIII)



(C-XLIII)

Esquema de Reacción C-XLIII:



Paso 1: (S)-4-Bromo-5-cloro-N-metoxi-N-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XLIII-a)

A RT a una solución de ácido (S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (C-I-m) (2,0 g, 5,66 mmol) en dioxano (100 mL) se agregaron sucesivamente DIPEA (4 mL, 22,7 mmol), HATU (2,58 g, 6,79 mmol) y DMAP (0,035 g, 0,283 mmol). Luego se agregó N,O-dimetilhidroxilamina (0,662 g, 6,79 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h. Se agregaron 1 N HCl y agua. Las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con 1 N NaOH luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,7 g) como un sólido beige claro. UPLC-MS 1: m/z 396,1/398,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 – 7,25 (m, 6H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,38 (s, 1H

Paso 2: (S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XLIII-b)

A -78ºC, a una solución de (S)-4-bromo-5-cloro-N-metoxi-N-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida (C-XLIII-a) (2,5 g, 6,30 mmol) en DCM (300 mL) se agregó por goteo DIBAL-H (20 mL, 19 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción fue agitada a -78ºC durante 5 h antes de ser apagada con MeOH. La mezcla fue acidificada con 1 N HCl y extraída dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente 0% a 10% EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,4 g). UPLC-MS 1: sin ionización , t_R = 1,22 min.

Paso 3: N-((E)-((S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIII-c)

El compuesto del título (2,16 g) fue obtenido a partir de (S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XLIII-b) (1,4 g, 4,15 mmol) como un producto crudo que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional, usando condiciones de

reacción similares según lo descripto para el intermedio C-XXXII paso 2. UPLC-MS 1: m/z 440,1/442,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44/1,45 min.

Paso 4: N-(1-((S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIII-d)

A 0°C, se agregó MeMgBr (3,3 mL, 9,80 mmol, 3 M en Et_2O) por goteo a una solución de N-((E)-((S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIII-c) (1,08 g, 2,45 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a RT, luego apagada con una solución saturada de NH_4Cl. Se agregó 1 N HCl para ajustar el pH a ca 7. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (375 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 456,1/458,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,36/138 min.

Paso 5: 1-((S)-4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etan-1-amina sal de clorhidrato (C-XLIII-e)

A RT, una suspensión de N-(1-((S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIII-d) (370 mg, 0,761 mmol) en dioxano (7,7 mL) fue tratada con HCl (0,4 mL, 1,60 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min, luego filtrada. El sólido fue lavado con dioxano, luego secado bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica (240 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

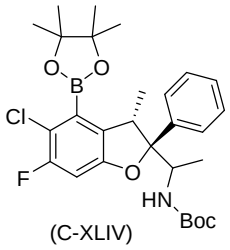
Paso 6: Terc-butil (1-((S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIII-f)

El compuesto del título (290 mg, aceite incoloro) se obtuvo como una mezcla diaestereomérica a partir de 1-((S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etan-1-amina sal de clorhidrato (C-XLIII-e) (240 mg, 0,617 mmol) usando condiciones de reacción similares según lo descripto para el intermedio C-XXXIII, paso 7. UPLC-MS 1: m/z 352,1/354,1 $[M-BOC]^+$, t_R = 1,49/1,50 min.

Paso 7: Terc-butil (1-((S)-5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIII)

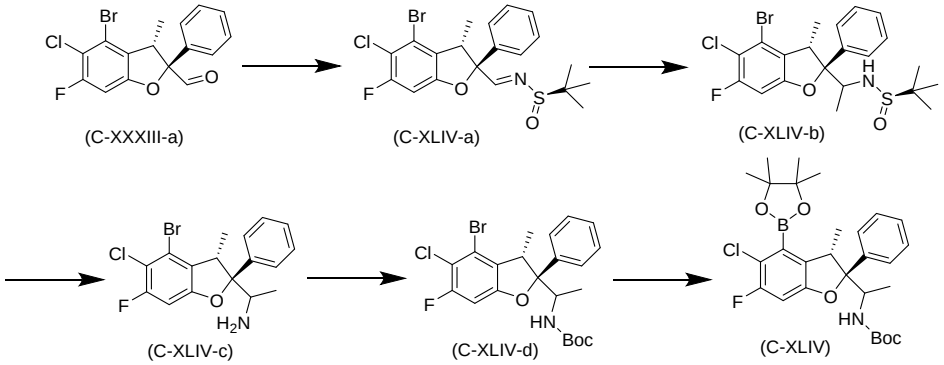
El compuesto del título (190 mg, espuma incolora) se obtuvo como una mezcla diaestereomérica a partir de terc-butil (1-((S)-4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIII-f) (240 mg, 0,617 mmol) usando condiciones de reacción similares según lo descripto para el intermedio C-XXXIII, paso 8. UPLC-MS 1: m/z 500,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 min.

Síntesis de terc-butil (1-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIV)



(C-XLIV)

Esquema de Reacción C-XLIV:



(C-XXXIII-a) (C-XLIV-a) (C-XLIV-b) (C-XLIV-c) (C-XLIV-d) (C-XLIV)

Paso 1: (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIV-a)

El compuesto del título (1,51 g, sólido blanco) fue obtenido a partir de (2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbaldehído (C-XXXIII-a) (2,49 g, 6,74 mmol) y (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,98 g, 8,1 mmol) usando condiciones de reacción similares según lo descripto para el intermedio C-XXXII, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 472,1/474,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,47/1,49 min.

Paso 2: (R)-N-(1-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIV-b)

A 0°C, se agregó MeMgBr (4,26 mL, 12,77 mmol, 3 M en Et_2O) bajo Ar a una solución agitada de (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIV-a) (1,51 g, 3,19 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de NH_4Cl, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 75% EtOAc) para obtener el producto deseado como un solo diastereómero (1,05 g). UPLC-MS 1: m/z 488,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 min.

Paso 3: 1-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etan-1-amina (C-XLIV-c)

A RT, se agregó HCl ((2,15 mL, 8,6 mmol), 4 M en dioxano) a una solución de (R)-N-(1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-XLIV-b) (1,05 g, 2,15 mmol) en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla

fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 90% EtOAc) para obtener el producto deseado (550 mg). UPLC-MS 1: m/z 384,1/386,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

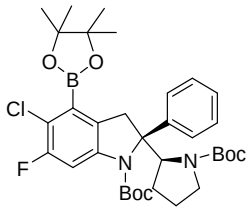
Paso 4: Terc-butil (1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIV-d)

Bajo Ar, se agregaron Boc-anhídrido (343 mg, 1,57 mmol) y TEA (0,40 mL, 2,86 mmol) a una solución de 1-((2S,3S)-4-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etan-1-amina (C-XLIV-c) (550 mg, 1,43 mmol) en THF (10 mL). Luego de 3 h la mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. La purificación del producto crudo por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 10% EtOAc) dio como resultado el producto del título (638 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 528,1/530,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,57 min.

Paso 4: Terc-butil (1-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIV)

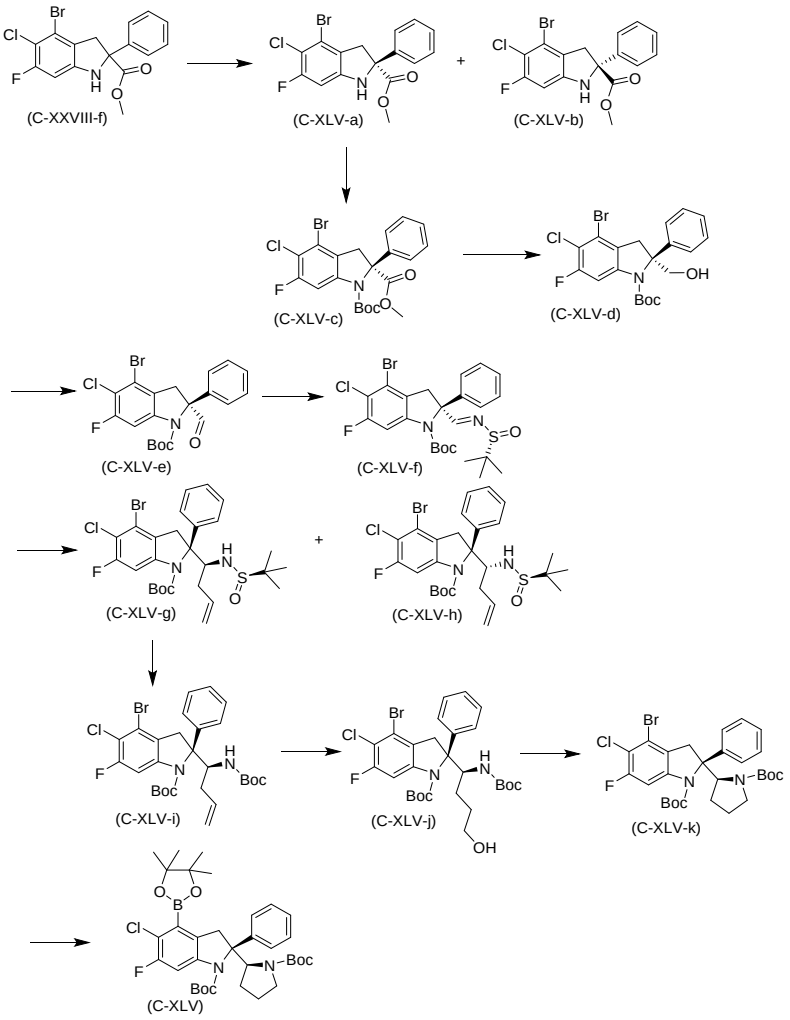
El compuesto del título (550 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de terc-butil (1-((2S,3S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIV-d) (638 mg, 1,32 mmol), usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el intermedio C-XXXIII, paso 8. UPLC-MS 1: m/z 576,3 $[M+formato]^-$, t_R = 1,57 min; la configuración absoluta en la posición C-1 de etil carbamato no fue asignada.

Síntesis de terc-butil (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato (C-XLV)



(C-XLV)

Esquema de Reacción XLV:



Paso 1: Metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XLV-a) y metil (R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XLV-b)

El racemato metil-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XXVIII-f) (37,0 g, 96,2 mmol) fue sometido a SFC quiral (Chiralpak AY 300x50 mm D.I., 10 µm, CO_2/EtOH (0,1% $NH_3.H_2O$) 80:20, velocidad de flujo: 200 mL/min, temperatura de la columna 38°C) para obtener los dos enantiómeros separados con >99% e.e., respectivamente.

Metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XLV-a) (18,46 g):

HPLC Quiral: (Chiralpak AY 150x4,6 mm D.I., 3µm, heptano/EtOH (0,1% DEA) 90:10, velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de la columna 25°C) t_R = 3,87 min; UPLC-MS 1: m/z 384,2/386,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 min;

Metil (R)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XLV-b) (18,44 g):

HPLC Quiral: (Chiralpak AY 150x4,6 mm D.I., 3µm, heptano/EtOH (0,1% DEA) 90:10, velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de la columna 25°C) t_R = 2,73 min; UPLC-MS 1: m/z 384,2/386,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 min;

Paso 2: 1-(Terc-butil) 2-metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1,2-dicarboxilato (C-XLV-c)

Bajo Ar, se agregó NaH (0,187 g, 7,80 mmol) a una solución agitada de metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-2-carboxilato (C-XLV-a) (2 g, 5,20 mmol) en DMF (52,0 mL) a 0°C.

Luego de 15 min, se agregó Boc-anhídrido (2,415 mL, 10,40 mmol) a 0°C y la agitación a RT continuó durante otros 18h. Se agregaron más NaH (0,0935 g, 3,90 mmol) y Boc-anhídrido (1,207 mL, 5,20 mmol) y la agitación continuó a RT durante 2 d. Para el tratamiento se agregó agua a lo que siguió la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$ y secados sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 8% EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,0 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 5H), 3,92 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 1,37 – 1,13 (m, 9H). UPLC-MS 3: m/z 384,1 $[M\text{-}Boc]^+$, t_R = 1,45 min.

Paso 3: Terc-butil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-d)

Bajo Ar, se agregó $LiBH_4$ (0,189 g, 8,66 mmol) en porciones a una solución agitada de 1-(terc-butil) 2-metil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1,2-dicarboxilato (C-XLV-c) (2 g, 2,89 mmol) en THF (28,9 mL) a 0°C y se continuó agitando durante 18 h. Se agregó más $LiBH_4$ (0,189 g, 8,66 mmol) en porciones a 0°C y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de MeOH a 0°C. La mezcla de reacción lechosa fue concentrada. Para el tratamiento se agregó agua a lo que siguió la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 16% EtOAc) para obtener el producto del título (1,2 g) como una espuma blanca. UPLC-MS 3: sin ionización, t_R = 1,38 min.

Paso 4: Terc-butil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-formil-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-e)

A -78°C, se agregó DMSO (0,597 mL, 8,41 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,368 mL, 4,20 mmol) en DCM (30,7 mL). Transcurridos 10 minutos a -78°C, se agregó una solución de terc-butil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-d) (1,2 g, 2,63 mmol) en DCM (15,36 mL) así como TEA (1,831 mL, 13,14 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 20 min y a RT durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (1,1 g) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 5H), 3,82 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 3: sin ionización, t_R = 1,46 min.

Paso 5: Terc-butil (S)-4-bromo-2-((E)-(((R)-terc-butilsulfinil)imino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-f)

A RT, se agregaron Ti(OiEt)4 (1,014 mL, 4,84 mmol) y R(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,323 g, 2,66 mmol) a una solución amarilla agitada de terc-butil (S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-formil-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-e) (1,1 g, 2,419 mmol) en THF (24,19 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 2 h antes de ser apagada con una solución saturada de

NH_4Cl y extraída con EtOAc. La mezcla de reacción fue enfriada, se agregó solución salina y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados para obtener el compuesto del título (1,26 g) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59 (s, 1H), 7,52 – 7,30 (m, 5H), 3,84 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 1,20 – 1,06 (br.s, 9H), 1,01 (s, 9H). UPLC-MS 3: t_R = 1,47 min.

Paso 6: Terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-g) y terc-butil (S)-4-bromo-2-((R)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-h)

A 0°C, se agregó bromuro de alilmagnesio (4,52 mL, 4,52 mmol) a una solución agitada de terc-butil (S)-4-bromo-2-((E)-(((R)-terc-butilsulfinil)imino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-f) (1,26 g, 2,26 mmol) en DCM (11,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. Para el tratamiento se agregó una solución saturada de NH4Cl y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados. El producto crudo fue purificado por dos veces por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-g) (940 mg) y terc-butil (S)-4-bromo-2-((R)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-h) (300 mg).

Terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,28 – 5,08 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 599,2/601,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min.

Terc-butil (S)-4-bromo-2-((R)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-g): UPLC-MS 3: m/z 599,2/601,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 min.

Paso 7: Terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-h)

A 0°C, se agregó HCl (1,96 mL, 7,83 mmol, 4 M en dioxano) a una solución de terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-g) (940 mg, 1,567 mmol) en MeOH (5,2 mL). Luego de 1 h a 0°C la mezcla de reacción fue concentrada y absorbida en THF(10 mL), tratada con una solución saturada acuosa de NaHCO3 (4,48 mL, 31,3 mmol) y Boc-anhídrido (437 µl, 1,88 mmol), La agitación a RT continuó durante 18 h. Para el tratamiento se agregó agua a lo que siguió la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 5% EtOAc) para obtener el producto del título (0,81 g) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,41 – 7,17 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,12 (m, 3H), 3,78 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,15 (d, J

= 17,9 Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,21 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 597,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,58 min.

Paso 8: Terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-i)

A 0°C, se agregó 9-BBN (6,8 mL 3,40 mmol) a una solución de terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-h) (810 mg, 1,36 mmol) en THF(6,8 mL), la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Luego de enfriar a 0°C, se agregó 3N NaOH (4531 µl, 13,59 mmol) seguido por H_2O_2 (5553 µl, 54,4 mmol). La agitación a 0°C durante continuó durante 15 min. Para el tratamiento se agregó solución salina y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener el producto deseado (0,81 g) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 2H), 3,11 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (s,1H), 1,31 (s, 9H), 1,27 – 1,07 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 613,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min.

Paso 9: Terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-j)

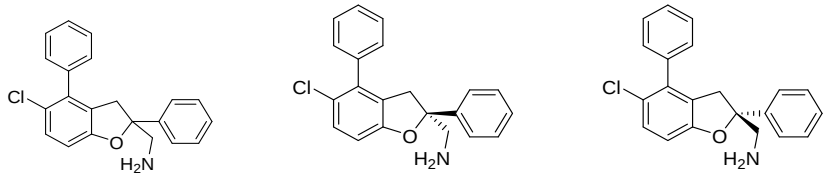
A 0°C, se agregó MsCl (123 µl, 1,583 mmol) a una solución agitada de terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-i) (0,81 g, 1,319 mmol) y DIPEA (346 µl, 1,979 mmol) en DCM (6,6 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min y concentrada. Para el tratamiento se agregó solución salina y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el intermedio mesilato. Se agregó NaO*t*Bu (190 mg, 1,979 mmol) a una solución agitada del intermedio mesilato en THF (7 mL), la agitación a RT continuó durante 3 d, luego a 60°C durante 18h. Se agregó más NaO*t*Bu (190 mg, 1,98 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante otras 18 h. Para el tratamiento se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el producto deseado (0,65 g) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 – 7,21 (m, 3H), 5,32 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,12 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 595,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,58 min. La estructura de rayos X confirmó la configuración absoluta del compuesto del título.

Paso 10: Terc-butil (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato (C-XLV)

Una suspensión desoxigenada de terc-butil (S)-4-bromo-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina-1-carboxilato (C-XLV-j) (440 mg, 0,738 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,28 g, 1,108 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (51,8 mg, 0,074 mmol) y KOAc (0,217 g, 2,215 mmol) en tolueno (7,5 mL) fue agitada a 105°C durante 16 h bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre un cartucho de PL-tiol y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 10%) para obtener el producto del título (220 mg) como un aceite incoloro. UPLC-MS 3: sin ionización, t_R = 1,49 min.

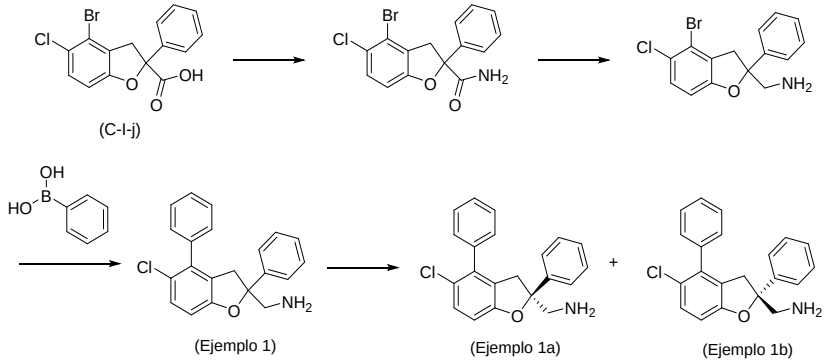
Ejemplos y sus síntesis

Ejemplo 1, Ejemplo 1a y Ejemplo 1b: (5-Cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1), (S)-(5-Cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1a) y (R)-(5-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1b)



Ejemplo 1 Ejemplo 1a Ejemplo 1b

Esquema de Reacción del Ejemplo 1



Paso 1: 4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida

Ácido 4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (200 g, 566 mmol) (C-I-j) fue disuelto en DCM (2400 mL) y enfriado a 0°C. Se agregó cloruro de oxalilo (94 g, 743 mmol) seguido por 3 gotas de DMF y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La solución resultante fue agregada en el término de 15 min a una solución de hidróxido de amonio al 30% (2400 mL, 18,5 mol) a 0°C. La suspensión resultante fue agitada a 0°C durante 30 min. Los sólidos fueron filtrados y lavados con DCM. La fase orgánica del filtrado fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener el compuesto del título (198 g). UPLC-MS 1: m/z 353,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,14 min.

Paso 2: (4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina

4-Bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida fue disuelto en THF (3000 mL). Se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo (1106 mL, 2,212 mol, 2 M en THF) en el término de

30 min a RT. La solución fue agitada a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y apagada mediante la adición de MeOH (1000 mL) durante 30 min. La mezcla fue agitada a RT durante 45 min. La mezcla de reacción fue tratada con 1 N HCL (2000 mL) y agitada a RT durante 3 h. Para el tratamiento, se agregó DCM seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N NH_3 en MeOH) 95:5) para obtener el compuesto del título (110 g). UPLC-MS 1: m/z 339,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,85 min.

Paso 3: (5-Cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1)

Una mezcla de (4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (5,1 g, 15,1 mmol), ácido fenilborónico (2,20 g, 18,1 mmol), K_2CO_3 (6,25 g, 45,2 mmol) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (0,529 g, 0,75 mmol) en DMF (50 mL) fue agitada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc y agua. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(DCM+10%MeOH), gradiente: 0% a 30% (DCM+10%MeOH)) para obtener el compuesto racémico del título (5,08 g). UPLC-MS 1: m/z 335,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,95 min.

Paso 4: (S)-(5-Cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1a) y (R)-(5-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1b)

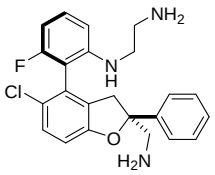
El racemato (5-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (1,9 g) fue sometido a SFC quiral (ChiralPak IC, 250×30mm, 5 µm. CO_2/(IPA + 1% isopropilamina) 7:3, 40°C, velocidad de flujo: 100 mL/min, 3 mL/inyección, 7 inyecciones, tiempo de ciclo 20 min) para obtener los compuestos del título como enantiómeros separados en un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente:

(S)-(5-Cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1a) (785 mg): SFC Quiral: (Chiralpak IC 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/(IPA + 1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 2,91 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 – 7,15 (m, 11H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 336,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,91 min.

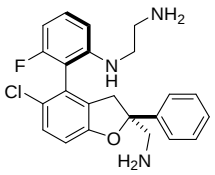
(R)-(5-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (Ejemplo 1b) (894 mg): SFC Quiral: (Chiralpak IC 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/(IPA + 1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 8,52 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 – 7,15 (m, 11H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 336,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,91 min.

Ejemplo 2a, Ejemplo 2b, Ejemplo 2a-1 y Ejemplo 2a-2: N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a), N1-(2-((2S*,4R*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-

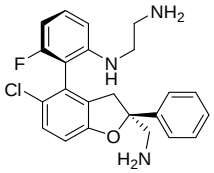
diamina (Ejemplo 2b), N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a-1) y N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a-2)



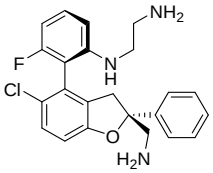
Ejemplo 2a
(racémico)



Ejemplo 2b
(racémico)

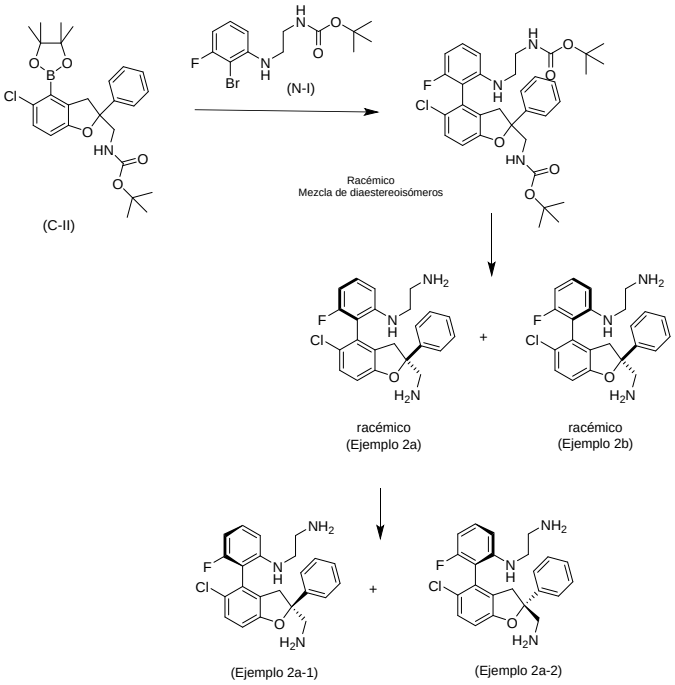


Ejemplo 2a-1



Ejemplo 2a-2

Esquema de Reacción del Ejemplo 2:



Paso 1: Terc-butil (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Se agregó $Pd(dbpf)Cl_2$ (CAS 95408-45-0) (109 mg, 0,17 mmol) a una mezcla de terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-II) (500 mg, 0,834 mmol), terc-butil (2-((2-bromo-3-fluorofenil)amino)etil)carbamato (N-I) (315 mg, 0,92 mmol) y K_3PO_4 (531 mg, 2,501 mmol) en dioxano (6 mL) y agua (2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 15 min. Se

agregaron EtOAc y agua. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo remanente fue disuelto en MeOH y pasado por un cartucho PL-thiol MP Resin (Agilent, StratoSpheres SPE) para eliminar las trazas metálicas. Luego de la concentración, el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos racémicos del título (490 mg). UPLC-MS 1: m/z 612,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,45 min y 1,48 min.

Paso 2: N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a) y N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2b)

Se agregó TFA (1 mL, 13,0 mmol) a una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico y terc-butil (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico (490 mg, 0,41 mmol) en DCM (3 mL) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 45 min. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y una solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (2 inyecciones, Gilson gx-281. Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente: 5% a 40% B en 20 min; A = 0,1 % TFA en H_2O, B = CH_3CN. Detección: UV). Las fracciones recolectadas fueron basificadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, Se evaporó ACN bajo presión reducida y la fase acuosa resultante fue extraída con DCM. El extracto orgánico fue lavado con solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado para obtener los compuestos racémicos del título como diaestereoisómeros separados.

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a) (98 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 412,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 min.

N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2b) (72 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50 – 6,43 (m, 2H), 4,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,79 (m, 4H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,50 min.

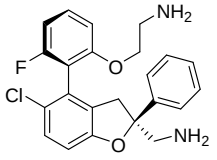
Paso 3: N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a-1) y N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a-2)

El racémico N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (Ejemplo 2a) (98 mg) fue sometido a HPLC preparativa quiral (ChiralPak OZI, 420×50 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA 60:25:15 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los compuestos del título como enantiómeros separados en un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente.

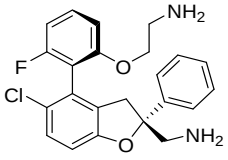
N1-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (39 mg) (Ejemplo 2a-1): HPLC Quiral (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA 60:25:15 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 0,7 mL/ min) t_R = 23,09 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 - 7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H). UPLC-MS 1 m/z 412,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 min.

N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenil)etano-1,2-diamina (38 mg) (Ejemplo 2a-2): HPLC Quiral (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA 60:25:15 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 0,7 mL/ min) t_R = 16,29 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 - 7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 412,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 min.

Ejemplo 3a y Ejemplo 3b: 2-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (Ejemplo 3a) y 2-(2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (Ejemplo 3b)

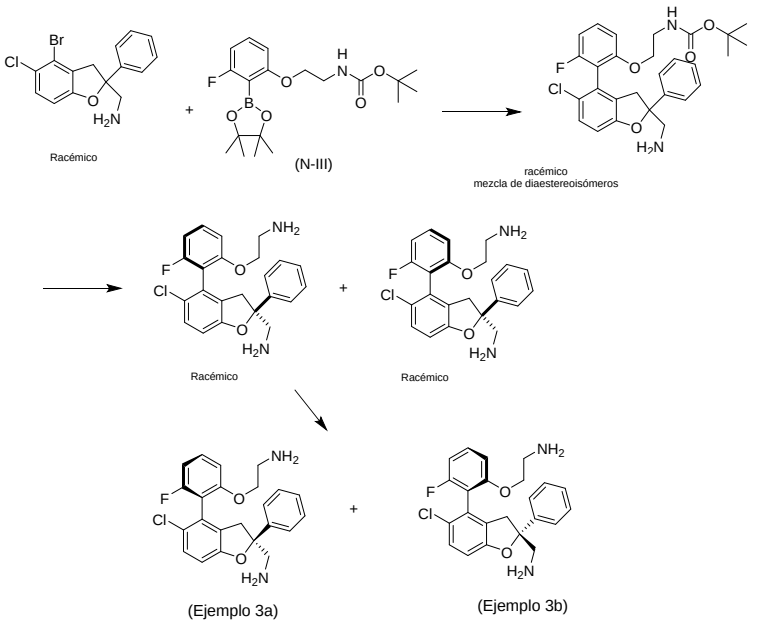


Ejemplo 3a



Ejemplo 3b

Esquema de Reacción del Ejemplo 3:



Paso 1: Terc-butil (2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etil)carbamato y terc-butil (2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etil)carbamato

Una mezcla de (4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanamina (racémico, preparado de manera similar al intermedio C-I-o em el Esquema C-I) (250 mg, 0,74 mmol), terc-butil (2-(3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamato (N-III) (748 mg, 1,55 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (48,1 mg, 0,07 mmol) y K_3PO_4 (470 mg, 2,22 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) fue agitada a 100°C durante 15 min. Se agregaron EtOAc y agua y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. La mezcla cruda fue diluida en MeOH y pasada por un cartucho PL-thiol MP Resin (Agilent, StratoSpheres SPE, para eliminar las trazas metálicas). La concentración dio como resultado un aceite amarillo, que fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 5% MeOH) para obtener una mezcla de los compuestos racémicos del título (410 mg). UPLC MS 1: m/z 513,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,98 min y 1,05 min.

Paso 2: 2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etan-1-amina y 2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etan-1-amina

Se agregó TFA (1 mL, 13,0 mmol) a una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico y terc-butil (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico (410 mg, 0,57 mmol) en DCM (3 mL) a RT. Luego de 10 min se agregó DCM seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado

por HPLC preparativa (Gilson gx-281. Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente: 5% a 50% B en 18 min; A = 0,1 % TFA en H_2O, B = CH_3CN. Detección: UV). Las fracciones recolectadas fueron basificadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, el acetonitrilo fue evaporado bajo presión reducida y la fase acuosa resultante fue extraída con DCM. El extracto orgánico fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado para obtener los compuestos racémicos del título como diaestereoisómeros separados.

2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etan-1-amina (86 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,16 (m, 7H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,49 - 1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: m/z 413,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,66 min.

2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etan-1-amina (16 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,16 (m, 7H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,49 - 1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: m/z 413,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,48 min.

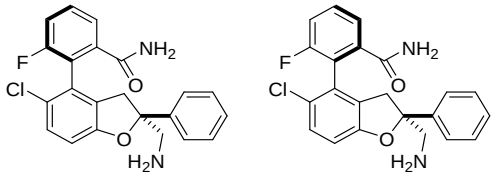
Paso 3: 2-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (Ejemplo 3a) y 2-(2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (Ejemplo 3b)

El racémico 2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etan-1-amina (82 mg) fue sometido a HPLC preparativa quiral (ChiralPak OZI, 420×50 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los compuestos del título como enantiómeros separados en un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente. Luego de HPLC quiral, ambos enantiómeros separados fueron purificados nuevamente por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente: 0% a 12% (7N amoníaco en MeOH)):

2-(2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (40 mg, espuma incolora) (Ejemplo 3a): HPLC Quiral (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 0,7 mL/ min) t_R = 22,34 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,97 - 2,69 (m, 5H). UPLC-MS 1 m/z 413,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 min.

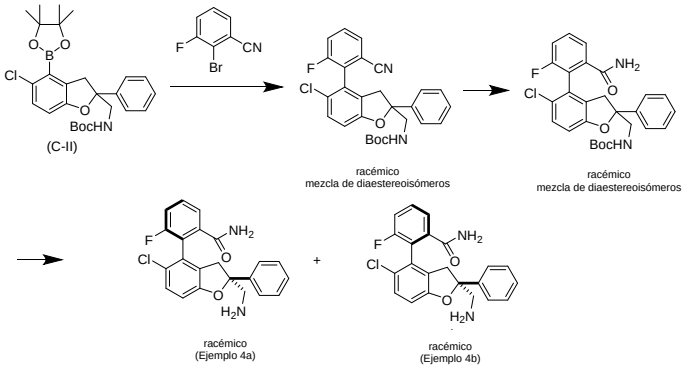
2-(2-((2R,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorofenoxi)etanamina (36 mg, espuma incolora) (Ejemplo 3b): HPLC Quiral (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptano/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + 0,1% TFA:, velocidad de flujo: 0,7 mL/ min) t_R = 15,92 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,20 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,99 - 2,66 (m, 5H). UPLC-MS 1 m/z 413,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,66 min.

Ejemplo 4a y Ejemplo 4b: 2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 4a) y 2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 4b)



(Ejemplo 4a) (Ejemplo 4b)

Esquema de Reacción del Ejemplo 4:



Paso 1: Terc-butil (((2S*,4S*)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S*,4R*)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

2-Bromo-3-fluorobenzonitrilo (124 mg, 0,62 mmol), RuPhos Pd G1 (CAS 1028206-60-1) (45 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (327 mg, 3,1 mmol) fueron suspendidos en DMF (2 mL) y H_2O (0,6 mL) y la mezcla fue calentada a 100°C. Una solución de terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-II) (300 mg, 0,62 mmol) en dioxano (2 mL) fue lentamente agregada en el término de 30 min y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc/agua, extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 40% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos racémicos del título (74 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: productos no ionizables, t_R = 1,33 y 1,36 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S*,4S*)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S*,4R*)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una solución de una mezcla de terc-butil (((2S*,4S*)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S*,4R*)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (72 mg, 0,15 mmol) en THF (2 mL), MeOH (2 mL) y NaOH (2 mL, 4,0 mmol, 2 N en agua) fue agitada a 80°C durante 40 h. La mezcla de

reacción fue diluida en DCM/agua, extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 0% a 75% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (55 mg). UPLC-MS 1: m/z 541,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,16 y 1,22 min.

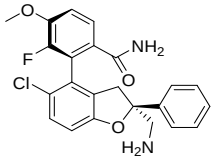
Paso 3: 2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 4a) y 2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 4b)

A RT, se agregó TFA (1 mL, 13,0 mmol) a una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S*,4S*)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S*,4R*)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (55 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 10 min. La mezcla de reacción fue diluida en DCM/solución saturada de $NaHCO_3$, extraída con DCM, y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH); gradiente: 0% a 7% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener los compuestos racémicos del título como diaestereoisómeros separados.

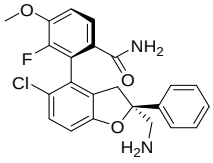
2-((2S*,4S*)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (18 mg) (Ejemplo 4a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 397,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min.

2-((2S*,4R*)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (19 mg) (Ejemplo 4b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 7H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s br, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 397,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 min.

Ejemplo 5a y Ejemplo 5b: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5a) y 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5b)

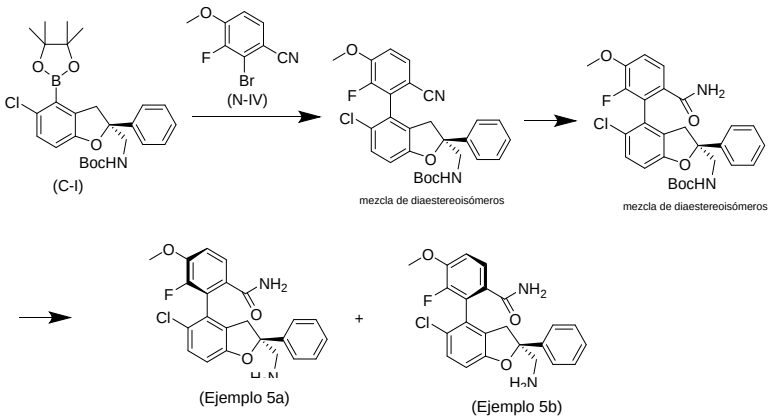


Ejemplo 5a



Ejemplo 5b

Esquema de Reacción del Ejemplo 5:



Paso 1: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una suspensión de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) (4,5 g, 9,26 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (2,56 g, 11,12 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,424 g, 0,463 mmol), 4,6-bis(difenilfosfino)-10H-fenoxazina (0,511 g, 0,926 mmol) y K_3PO_4 (5,90 g, 27,8 mmol) en tolueno (50 mL) y agua (10 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 70% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (4,08 g). UPLC-MS 1: m/z 509,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 min y 1,34 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

A RT, se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (CAS 173416-05-2) (0,688 g, 1,603 mmol) a una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (4,08 g, 8,02 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (10 mL). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (4,02 g). UPLC-MS 1: m/z 527,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 min y 1,20 min.

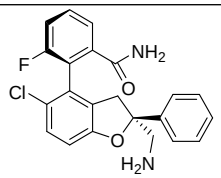
Paso 3: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5a) y 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5b)

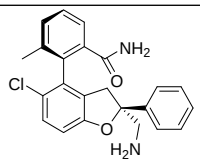
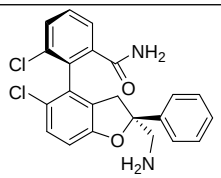
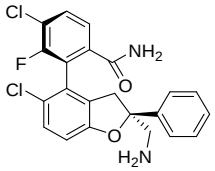
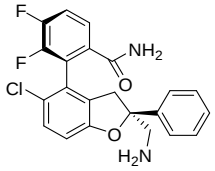
A RT, se agregó TFA (5,88 mL, 76 mmol) a una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (4,02 g, 7,63 mmol) en DCM (80 mL) y se continuó agitando a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(MeOH/NH_4OH (80:20)), gradiente 0% a 10% (MeOH/NH_4OH (80:20))) para obtener los compuestos deseados como diaestereómeros únicos.

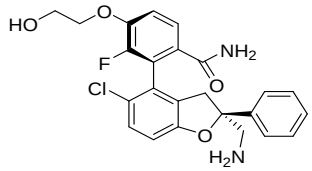
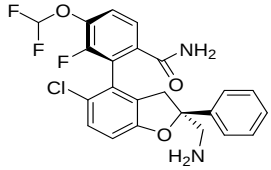
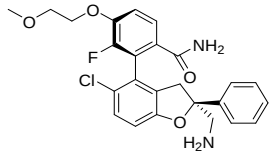
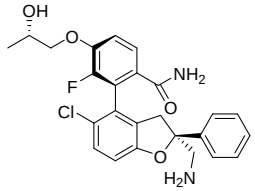
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5a) (1,36 g) : ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 3H), 1,40 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 427,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min.

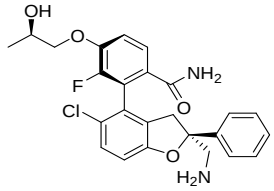
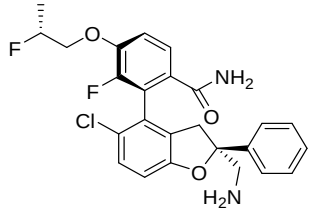
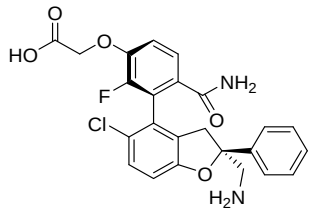
2-((2S,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5b) (1,41 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (s br, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 19,9, 13,3 Hz, 2H), 1,46 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 427,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 min.

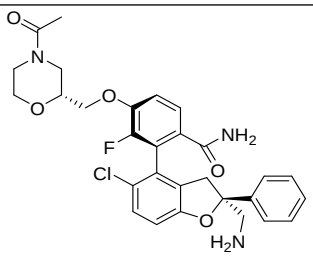
Los siguientes compuestos fueron preparados de la misma forma que el Ejemplo 5a

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
4a-1	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo usado en acoplamiento de Suzuki La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del	397,2 0,76 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 1,66 (s br, 2H)

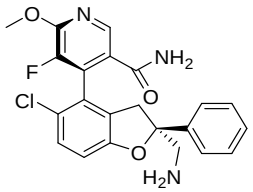
	Ejemplo 4a-1 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4		
6	 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-metilbenzamida; 2-bromo-3-metilbenzonitrilo usado en acoplamiento de Suzuki	393,2 0,85 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 7H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (s br, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 24,6, 14,1 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H),1,75 (s, 3H)
7	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-clorobenzamida sal de trifluoroacetato; 2-bromo-3-clorobenzonitrilo usado en acoplamiento de Suzuki	413,1 0,83 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,89 (d, J = 16,3 Hz, 1H)
8	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-cloro-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzonitrilo usado en acoplamiento de Suzuki	431,1 0,88 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 3H), 1,35 (s, 2H)
9	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzamida; 2-bromo-3,4-difluorobenzonitrilo usado en acoplamiento de Suzuki	415,1 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (s br, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 1,43 (s br, 2H)

10	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (N-VII) usado en acoplamiento de Suzuki La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 10 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4	457,2 0,64 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57 (s br, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (dt, J = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 1,60 (s br, 2H)
11	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V) usado en acoplamiento de Suzuki	463,1 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,74 (s br, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 6H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 1,55 (s br, 2H)
12	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) usado en acoplamiento de Suzuki	471,2 0,78 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s br, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s br, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,96 - 2,82 (m, 3H)
13	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida;	471,3 0,70 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,44 (d, J = 16,0

	(S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XIV) usado en acoplamiento de Suzuki		Hz, 1H), 2,90- 2,81 (m, 3H), 1,34 (s br, 2H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H)
14	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((R)-2-hidroxipropoxi) benzamida; (R)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XV) usado en acoplamiento de Suzuki	471,3 0,69 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 3H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 3H), 1,33 (s br, 2H), 1,11 (d, J = 5,5 Hz, 3H)
15	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((R)-2-fluoropropoxi) benzamida; (R)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-fluoropropoxi)benzonitrilo (N-VIII) usado en acoplamiento de Suzuki	473,3 0,83 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 3,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,86 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 23,6, 6,4 Hz, 3H).
16	 Ácido 2-(3-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-carbamoil-2-fluorofenoxi) acético sal de trifluoroacetato; Etil 2-(3-bromo-4-ciano-2-fluorofenoxi)acetato (N-XVI) se usó en el acoplamiento de Suzuki. El éster etílico se saponificó antes de la desprotección de Boc.	471,3 0,62 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,90 (s br, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 7H), 7,22 (s br, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,94 (d, J = 16,4 Hz, 1H).

17	 4-(((R)-4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)-2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida; (R)-4-((4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)-2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (N-XVII) se usó en el acoplamiento de Suzuki	554,3 0,67 (1)	(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 7H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 3H), 3,96 – 3,71 (m, 4H), 3,61 – 3,37 (m, 3H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 3H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,09 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

Ejemplo 18: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida



Paso 1: Metil 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinato

Un vial MW de 20 mL fue cargado con (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) (200 mg, 0,412 mmol), metil 4-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato (N-XXIX) (136 mg, 0,618 mmol) y K_3PO_4 (262 mg, 1,235 mmol). Se agregaron tolueno (6 mL) y agua (1,5 mL) y la mezcla fue desgasificada con nitrógeno. Luego, se agregaron N-Xantphos (22,71 mg, 0,041 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (18,85 mg, 0,021 mmol), el vial fue sellado y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 12 h. Luego de enfriar a RT la mezcla de reacción fue particionada entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 10% a 20% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (122 mg). UPLC-MS 2: m/z 543,1 $[M+H]^+$, t_R = 7,25 y 7,34 min.

Paso 2: ácido 4-((2S,4S)-2-(((Terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotínico

Una mezcla de metil 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinato y ácido 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotínico (122 mg, 0,225 mmol) fue disuelta en THF (5 mL) y agua (1 mL). Se agregó $LiOH.H_2O$ (94 mg, 2,25 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 55°C durante 4 h. Luego de enfriar a RT la mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y una solución saturada de $NaHSO_4$. La fase orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para obtener una mezcla de los compuestos del título (124 mg). UPLC-MS 1: m/z 529,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 y 1,32 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

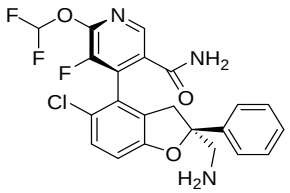
Una solución de una mezcla de ácido 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotínico (120 mg, 0,227 mmol), DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) y HATU (129 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) fue agitada durante 5 min a RT. Se agregó NH_3 (1,361 mL, 0,681 mmol, 0,5 M en dioxano) por goteo y se continuó agitando a RT durante 2 h. Para el tratamiento, se agregó EtOAc y una solución de ácido cítrico al 10% y la mezcla fue vigorosamente agitada durante 5 min. La capa orgánica fue separada y lavada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para obtener una mezcla de los compuestos del título. UPLC-MS 1: m/z 528,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 y 1,20 min.

Paso 4: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida (Ejemplo 18)

Se agregó TFA (912 µl, 11,8 mmol) por goteo a una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (250 mg, 0,237 mmol) en DCM (4 mL) y la agitación continuó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada y azeotropada con DCM. El residuo fue purificado por HPLC preparativa y los diaestereoisómeros fueron separados: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida (25 mg) como un polvo incoloro (Ejemplo 18): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 428,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 18 unida al sitio de unión de YAP de TEAD3.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida (16 mg) como un polvo incoloro: UPLC-MS 1: m/z 428,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 min.

Ejemplo 19: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida

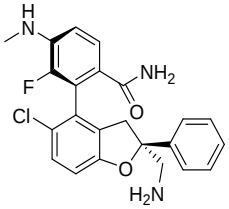


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 18 a partir de los intermedios terc-butil (S)-((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil) carbamato (C-I) y metil 4-cloro-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinato (N-XXX).

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida (Ejemplo 19): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 8,01 (s br, 1H), 7,80 (t, J = 71,5 Hz, 1H), 7,58 (s br, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 6H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 464,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 464,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Ejemplo 20: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(metilamino)benzamida



Paso 1: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2,3-difluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2,3-difluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (0,89 g, polvo incoloro) fue obtenida a partir de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) (1,5 g, 3,1 mmol), 2-bromo-3,4-difluoro-benzonitrilo (0,81 g, 3,7 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 397,1 $[M+H-Boc]^+$, t_R = 1,35 min y 1,38 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Un vial MW de 5 mL fue cargado con una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2,3-difluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2,3-difluorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (85 mg, 0,171 mmol) y solución de metilamina en THF (428 µl, 0,86 mmol, 2 M en THF) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 1 h bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción fue apagada con 75 mL de solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0% a 70% EtOAc para obtener una mezcla de los compuestos del título (86 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 552,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,28 min y 1,30 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (80 mg) fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato siguiendo el procedimiento descripto para el Ejemplo 5a, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 526,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,13 min y 1,18 min.

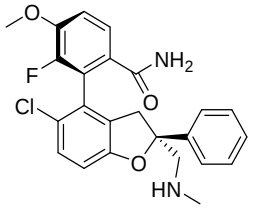
Paso 4: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(metilamino)benzamida (Ejemplo 20)

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0,117 mL, 1,52 mmol) y se continuó agitando a RT durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice: DCM/(MeOH/NH_4OH:80/20); gradiente: 0% a 10% (MeOH/NH_4OH:80/20)) y los diaestereoisómeros fueron separados.

2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(metilamino)benzamida (Ejemplo 20): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7-45 – 7,30 (m, 5H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (s br, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,99 – 5,93 (m, 1H), 3,43 – 3,24 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,73 (d, J = 5,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 426,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,75 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(metilamino)benzamida: UPLC-MS 1: m/z 426,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,62 min.

Ejemplo 21: 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Paso 1: (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A 0°C, se agregó hidruro de sodio (78 mg, 3,09 mmol, 95%) a una solución de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) (500 mg, 1,03 mmol) en DMF (7 mL). Luego de 5 minutos se agregó yoduro de metilo (644 µl, 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando a RT durante 3,5 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. El secado de las capas orgánicas combinadas usando un cartucho separador de fases y la concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente: 0% a 20% EtOAc) para obtener el compuesto del título (283 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 500,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (67 mg, aceite amarillo) fue obtenida a partir de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (150 mg, 0,300 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (83 mg, 0,36 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 523,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 min (co-elución de ambos diaestereoisómeros).

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato siguiendo el procedimiento descripto para el Ejemplo 5a, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 y 1,25 min

Paso 4: 2-((2S,4S)-5-cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 21)

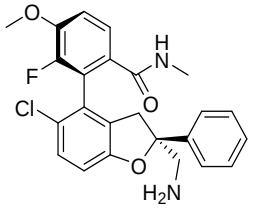
El compuesto del título (9 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-

il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (72 mg, 0,12 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 3 a lo que siguió la separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 21): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (d, 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s br, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

Ejemplo 22: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida



Paso 1: Metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoato

Una mezcla de los compuestos del título (365 mg) fue obtenida a partir de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-I) (600 mg, 1,24 mmol) y metil 2-bromo-3,4-difluorobenzoato (372 mg, 1,482 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 530,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 min y 1,44 min.

Paso 2: Ácido 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoico

Una mezcla de los compuestos del título (300 mg, polvo incoloro) fue obtenida a partir de una mezcla de metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoato (365 mg, 0,69 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 18, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 514,4 $[M-H]^-$, t_R = 1,25 min y 1,31 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Se agregó HBTU (130 mg, 0,342 mmol) a una solución de una mezcla de ácido 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorobenzoico (157 mg, 0,23 mmol), metilamina clorhidrato (23,11 mg, 0,342 mmol) y DIPEA (239 µl, 1,37 mmol) en DMF (2,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 h. Se agregó EtOAc y la fase orgánica fue lavada con 1 N HCl, una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina. El secado (cartucho separador de fases) y la evaporación del disolvente dio como resultado el producto crudo. Los compuestos del título fueron obtenidos por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+0,1% TFA, B: ACN+0,1% TFA, Gradiente: 20 a 95% B en 20 min retención 3 min, Flujo 40 mL/ min) como diaestereoisómeros separados.

Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (39 mg, polvo incoloro): UPLC-MS 1: m/z 529,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 min.

Terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (50 mg, polvo incoloro): UPLC-MS 1: m/z 529,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 min.

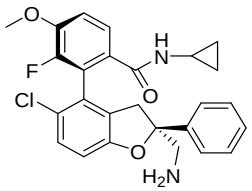
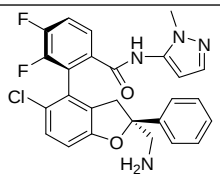
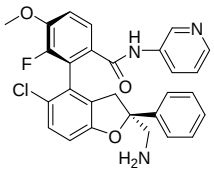
Paso 4: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxi-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Se agregó metóxido de sodio en metanol (169 µl, 0,737 mmol, 25%) a una solución de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (39 mg, 0,074 mmol) en MeOH (1,8 mL) y la mezcla de reacción fue calentada bajo irradiación con microondas a 100°C durante 1 h. Se agregó más metóxido de sodio en metanol (169 µl, 0,737 mmol, 25%) y el calentamiento bajo irradiación con microondas continuó durante otras 1 h 15 min. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. El secado (cartucho separador de fases) de las capas orgánicas combinadas y la concentración dio como resultado el compuesto del título (36 mg, 0,057 mmol) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 min.

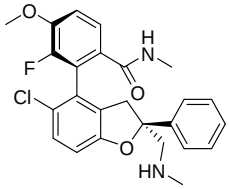
Paso 5: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida (Ejemplo 22)

Una solución de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxi-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (36 mg, 0,057 mmol) en HCl (0,28 mL, 1,13 mmol, 4 M en dioxano) fue agitada a RT durante 2 h. El disolvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+7,3 mM NH_4OH, B: ACN, Gradiente: 20% durante 4 min, luego 20 a 80% B en 20 min retención 3 min, Flujo 40 mL/ min) para obtener el compuesto del título (13 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 5H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 3H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 441,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados de la misma forma que el Ejemplo 22

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
23	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-N-ciclopropil-3-fluoro-4-metoxibenzamida	467,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 5H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 0,65 – 0,55 (m, 2H), 0,48 – 0,39 (m, 1H), 0,39 – 0,30 (m, 1H)
24	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	495,3 0,83 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H)
25	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-(piridin-3-il)benzamida	504,3 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,5 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8-04 – 7,99 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,28, m, 6H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 2,5 Hz, 2H)

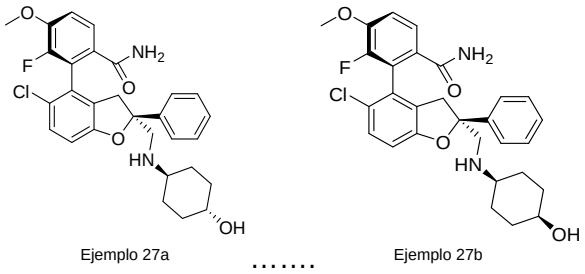
<u>Ejemplo 26:</u> 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida



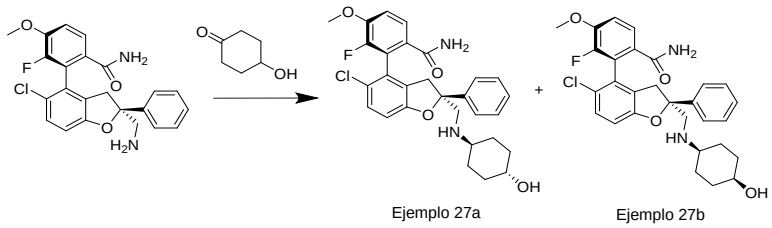
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 22 comenzando a partir de (S)-terc-butil ((5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (Ejemplo 21, paso 1) y metil 2-bromo-3,4-difluorobenzoato. RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 455,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min.

Los diaestereoisómeros fueron separados luego de la formación de metilamida: terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 min; terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min.

<u>Ejemplo 27a y Ejemplo 27b:</u> 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 27a) y 2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 27b)



Esquema de Reacción del Ejemplo 27:



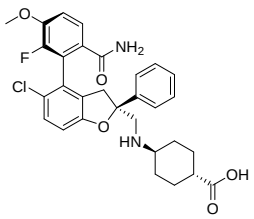
A RT se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (894 mg, 4,22 mmol) a una solución de 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5a) (600 mg, 1,406 mmol), 4-hidroxiciclohexanona (193 mg, 1,687 mmol) y ácido acético (0,080 mL, 1,406 mmol) en DCM (15 mL). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 0% a 10% MeOH) y los diaestereoisómeros fueron separados.

2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (278 mg) (Ejemplo 27a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

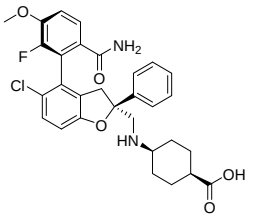
7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 1H), 1,10 – 0,94 (m, 2H), 0,93 – 0,77 (m, 2H). UPLC-MS 2: m/z 525,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,67 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 27a unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (350 mg) (Ejemplo 27b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 1,56 – 1,20 (m, 9H). UPLC-MS 2: m/z 525,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,73 min.

<u>Ejemplo 28a y Ejemplo 28b:</u> Ácido (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo 28a) y Ácido (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano carboxílico (Ejemplo 28b)



Ejemplo 28a



Ejemplo 28b

<u>Paso 1:</u> (Trans)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato y (cis)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato

A una solución agitada de 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 5a) (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (4 mL) se agregó bajo Ar éster metílico de ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (47,6 mg, 0,305 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (149 mg, 0,70 mmol) y AcOH (13 µl, 0,23 mmol). Luego, la mezcla de reacción fue agitada durante 2,5 h a RT. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas (cartucho separador de fases) y concentradas. El residuo fue purificado por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradiente: 10% durante 4 min, luego 10 a 80% B en 20 min retención 3 min, Flujo 40 mL/ min). Ambos diaestereoisómeros fueron separados. Las fracciones de cada diaestereoisómero fueron extraídas dos veces con EtOAc/solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina y secadas (cartucho separador de fases) para obtener:

(Trans)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato (21 mg): UPLC-MS 1: m/z 567,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min.

(Cis)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato (47 mg) como polvos incoloros. UPLC-MS 1: m/z 567,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

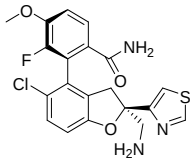
Paso 2 a: Ácido (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo 28a)

A una solución agitada de (trans)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato (21 mg, 0,037 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (0,35 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (2,3 mg, 0,056 mmol). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradiente: 10% durante 4 min, luego 10 a 95% B en 20 min retención 3 min, Flujo 40 mL/ min). La liofilización de las fracciones de producto dio como resultado el compuesto del título (10 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,99 (s br, 1H), 7,53 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,19 (m, 9H), 6,91 (d, J= 8,6Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (d, J= 16 Hz, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,83 (d, J= 16 Hz, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m,1H) 1,83 – 1,74 (m, 4H), 1,28 – 1,18 (m, 2H), 0,96 – 0,87 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min. UPLC-MS 2: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,79 min.

Paso 2 b: Ácido (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo 28b)

El compuesto del título (18 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de (cis)-metil 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato (47 mg) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 28a. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,93 (s br, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,23 (m, 7H), 7,11 (s br, 1H), 6,92 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J= 16Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,84 (d, J= 16 Hz, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m,1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,52 – 1,20 (m, 7H). UPLC-MS 1: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min. UPLC-MS 2: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,90 min.

Ejemplo 29: 2-((2R,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



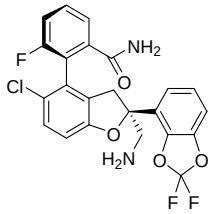
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil ((5-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-III) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV).

Luego de la desprotección de Boc final los diaestereoisómeros fueron primero separados por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: MeOH 0 a 10%): diaestereoisómero racémico (2R*,4S*) : UPLC-MS 1: t_R = 0,68 min, diaestereoisómero racémico (2R*,4R*) : UPLC-MS 1: t_R = 0,56 min. El racemato (2R*,4S*) fue sometido a HPLC quiral (Chiralpak AD-H 250x30 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 10 mL/ min) para obtener ambos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >98%.

2-((2R,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 29): HPLC Quiral (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 3,55 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,60 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 434,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Otro enantiómero 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-(tiazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: HPLC Quiral (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 10,56 min.

<u>Ejemplo 30:</u> 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil-((5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-IV) y 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo.

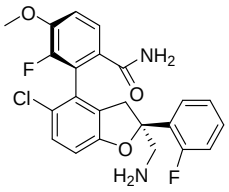
Luego de la desprotección de Boc final los diaestereoisómeros fueron primero separados por cromatografía flash (sílice, DCM/(MeOH + 2% 7M NH_3 en MeOH), gradiente: (MeOH + 2% 7M NH_3 en MeOH) 20 a 100%): diaestereoisómero racémico (2S*,4S*) : UPLC-MS 1: t_R = 0,83 min, diaestereoisómero racémico (2S*,4R*) : UPLC-MS 1: t_R = 0,68 min. El racemato (2S*,4S*) fue sometido a HPLC quiral (LuxCellulose 250x21 mm, 2,5µm, heptano/IPA 7:3 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 10 mL/ min) para obtener ambos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente.

2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 30): HPLC Quiral (Chiralpak OZ-H 250x4,6 mm, 5µm,

heptano/IPA 6:4 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 8,73 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 7,31 – 7,13 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,90 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 477,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,86 min.

Otro enantiómero 2-((2R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida: HPLC Quiral (Chiralpak OZ-H 250x4,6 mm, 5µm, heptano/IPA 6:4 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 12,22 min.

Ejemplo 31: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

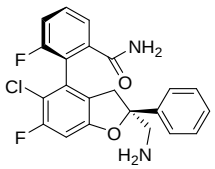


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de terc-butil (S)-((5-cloro-2-(2-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-V) (170 mg, 9,36 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV).

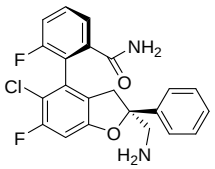
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 31): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 5H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,90 (br. d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,85 (br. d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 1,68 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 445,1/447,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-2-(2-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 445,2/447,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 min.

Ejemplo 32a y Ejemplo 32b: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32a) y 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32b)

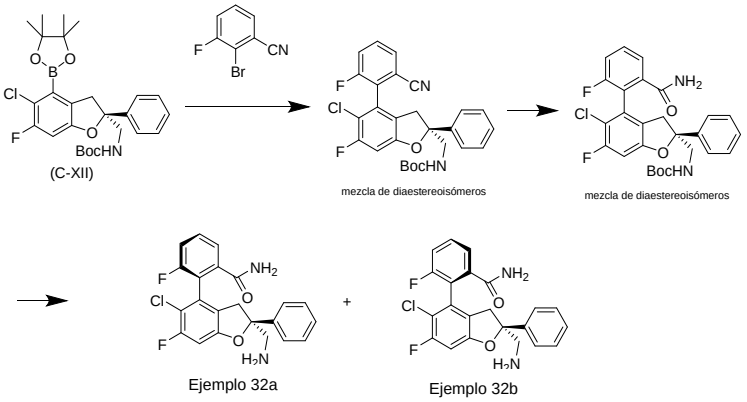


Ejemplo 32a



Ejemplo 32b

Esquema de Reacción del Ejemplo 32:



Paso 1: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (220 mg, 0,44 mmol), 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (114 mg, 0,57 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20 mg, 0,02 mmol), 4,6-bis(difenilfosfino)fenoxazina (24 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (278 mg, 1,31 mmol) fue suspendida en tolueno (2,5 mL) y agua (0,5 mL) y purgada con Ar. La mezcla de reacción fue agitada a 100ºC durante 12 h. Luego se agregaron EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa fue retro extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc 4:1) para obtener una mezcla de los compuestos del título (123 mg). UPLC-MS 1: m/z 497,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 y 1,39 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

A una suspensión de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (122 mg, 0,246 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (0,6 mL) se agregó a RT hidrido (ácido dimetil fosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (21 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80ºC durante 45 min. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (123 mg). UPLC-MS 1: m/z 515,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 y 1,26 min.

Paso 3: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32a) y 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32b)

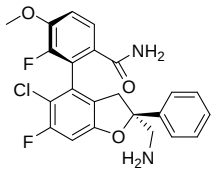
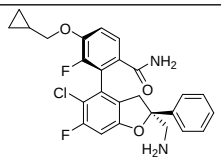
Una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(2-carbamoil-6-

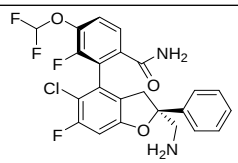
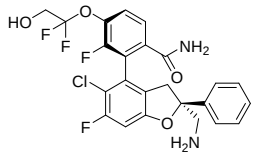
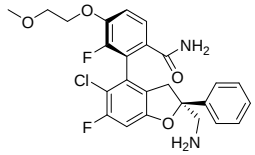
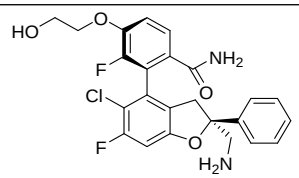
fluorofenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (121 mg, 0,235 mmol) en DCM (1,5 mL) fue tratada con TFA (0,54 mL, 7,1 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h, luego diluida con DCM y concentrada. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (fase inversa, gradiente: 5% a 100% ACN durante 20 min) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros simples.

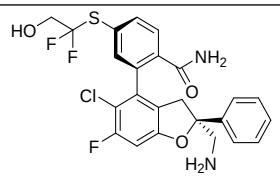
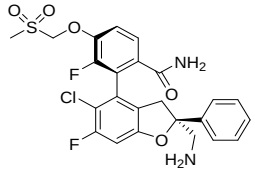
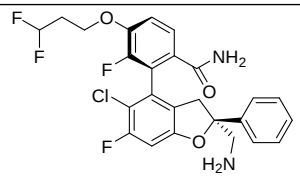
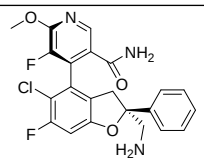
2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32a) (28 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 4H), 7,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 415,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 32a unida al sitio de unión de YAP de TEAD3.

2-((2S,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 32b) (20 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (dt, J = 15,0, 7,7 Hz, 4H), 7,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 1,43 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 415,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 min.

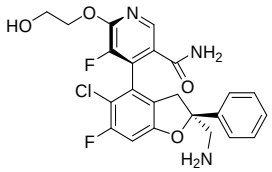
Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 32a

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
33	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) usado en acoplamiento de Suzuki	445,3 0,81 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (br. s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 3H), 1,90 (br. s, 2H).
34	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorobenzamida;	485,1 0,95 (1)	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* = 15,9, 1,4 Hz, 2H), 2,96 – 2,79 (m, 3H),

	2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-X) usado en acoplamiento de Suzuki		1,29 – 1,17 (m, 1H), 0,62 – 0,53 (m, 2H), 0,37 – 0,26 (m, 2H).
35	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V) usado en acoplamiento de Suzuki	481,2 0,87 (1)	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 3H), 1,45 (br s, 2H).
36	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXII) usado en acoplamiento de Suzuki	511,1 0,72 (1)	^{1}H RMN (600 MHz, Cloroformo-d_3) δ (ppm) 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,18 (m, 8H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,46 – 3,29 (m, 2H), 3,14 – 2,99 (m, 2H).
37	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) usado en acoplamiento de Suzuki	489,3 0,66 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 8H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 1,46 (br s, 2H)
38	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) usado en acoplamiento de Suzuki. Grupos THP y escindidos en el último paso.	475,2 0,72 (1)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 15,9, 1,5 Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 1,42 (br s, 2H)

39	 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-((1,1-difluoro-2-hidroxietil)tio) benzamida; 2-bromo-4-((1,1-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)tio)benzonitrilo (N-XXIII) usado en acoplamiento de Suzuki	509,0 0,78 (1)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 5H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,77 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 3H), 1,35 (br s, 2H).
40	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((metilsulfonil)metoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-((metilsulfonil)metoxi)benzonitrilo (N-XXIV) usado en acoplamiento de Suzuki	523,2 0,68 (1)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,76 (br s, 1H), 7,39 (s, 8 H), 7,06 (d, *J*= 9,54 Hz, 1H), 5,37 - 5,58 (m, 2H), 3,44 (d, *J*= 15,89 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,84 - 2,95 (m, 3H), 1,88 (br s, 2H).
41	 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-XXV) usado en acoplamiento de Suzuki	509,1 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 5H).
42	 4-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida; metil 4-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato (N-XXIX) usado en acoplamiento de Suzuki, síntesis análoga al Ejemplo 18	446,2 0,79 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 5H), 7,13 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 3H).

Ejemplo 43: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida



Paso 1: Metil 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato

Una mezcla de (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (400 mg, 0,79 mmol), metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) (265 mg, 0,79 mmol), N-XantPhos Pd G3 (Nro. de Catálogo Aldrich 794228) (37 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (506 mg, 2,4 mmol) en tolueno (5 mL) y H_2O (1 mL) fue agitada bajo Ar durante 3 h a 105 °C. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0% a 70% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (182 mg). UPLC-MS 1: m/z 675,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 min y 1,48 min.

Paso 2: Ácido 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico

Una solución de una mezcla de metil 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (182 mg, 0,27 mmol) en THF (2,3 mL), 2 N NaOH (Volumen: 2,3 mL) y MeOH (2,3 mL) fue agitada a 50°C durante 45 min. Se agregó agua seguida por acidificación a pH 1 con 1 N HCl. La mezcla fue extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas (cartucho separador de fases) y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (184 mg). UPLC-MS 1: m/z 661,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 min y 1,35 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (201 mg) fue obtenida a partir de una mezcla de ácido 4-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico (184 mg) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 18, paso 3. UPLC-MS 1: m/z 660,4 $[M+formato]^-$, t_R = 1,26 min y 1,32 min.

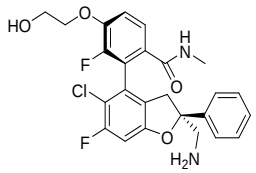
Paso 4: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida (Ejemplo 43)

El compuesto del título (56 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(5-carbamoil-3-fluoro-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (201 mg, 0,30 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22, paso 5 seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida (Ejemplo 43): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,37 (s, 1H), 8,00 (s br, 1H), 7,48 (s br, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 476,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 476,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,55 min.

Ejemplo 44: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida



Paso 1: Metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

Una mezcla de los compuestos del título (1,04 g) fue obtenida a partir de (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (1,2 g, 2,14 mmol) y metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII) (0,89 g, 2,4 mmol) usando condiciones de reacción similares a

las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 718,4 $[M+formato]^-$, t_R = 1,45 min y 1,47 min.

Paso 2: Ácido 2-((2S,4S)-2-(((Terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico

4 N NaOH (5,8 mL, 23,1 mmol) se agregaron a una solución de una mezcla de metil (2S)-2-((S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ettoxi)benzoato y metil (2R)-2-((S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (1,04 g, 1,54 mmol) en MeOH (15 mL) y THF (5 mL) y la agitación a RT continuó durante la noche: La mezcla de reacción fue diluida con agua, enfriada a 0°C, acidificada a pH 2 con 2 N HCl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,10 g, espuma incolora). UPLC-MS 1: m/z 658,3 $[M-H]^-$, t_R = 1,30 min y 1,35 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (1,02 g) fue obtenida a partir de una mezcla de ácido 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico (1,10 g, 1,5 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22, paso 3. UPLC-MS 1: m/z 717,5 $[M+formato]^-$, t_R = 1,28 min y 1,34 min.

Paso 4: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 44)

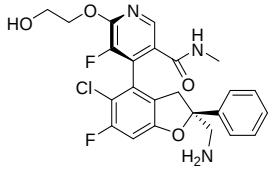
El compuesto del título (274 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (1,03 g, 1,48 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22, paso 5 seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 44): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,18 – 8,12

(m, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 6H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 2H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,39 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,45 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida: UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 min.

Ejemplo 45: 4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida

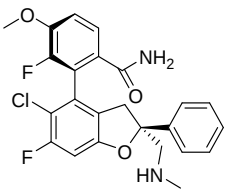


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 44 a partir de los intermedios (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) y metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato N-XXXI seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

4-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida (Ejemplo 45): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48 – 8,43 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 4H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 3,78 – 3,73 (m, 2H), 3,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,66 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,41 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,57 min.

Ejemplo 46: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Paso 1: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (200 mg, aceite amarillo) fue obtenida a partir de terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (229 mg, 0,455 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (136 mg, 0,59 mmol) usando condiciones de reacción similares a las

descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 571,3 $[M+formato]^-$, t_R = 1,34 min y 1,37 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A 0°C, se agregó NaH (31 mg, 0,78 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0,38 mmol) en THF (2 mL). Luego de 10 min, se agregó yoduro de metilo (0,05 mL, 2,11 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue separada y la capa orgánica fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^-$, t_R = 1,43 min y 1,44 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (142 mg, aceite amarillo) fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato siguiendo el procedimiento descripto para el Ejemplo 5a, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 559,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 min y 1,29 min.

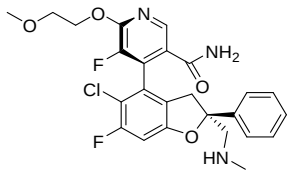
Paso 4: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 46).

El compuesto del título (31 mg, polvo beige claro) fue obtenido a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (140 mg, 0,25 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 3 seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 46): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (s br, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,91 (s br, 2H), 2,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 459,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 459,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Ejemplo 47: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida

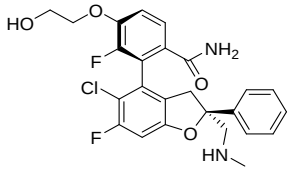


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 46 a partir de los intermedios terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) y 4-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (N-XI) seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida (Ejemplo 47): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,88 (s br, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 5H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Ejemplo 48: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida



Paso 1: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (550 mg, 0,82 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) (282 mg, 0,82 mmol), N-XantPhos Pd G3 (Nro. de Catálogo Aldrich 794228) (75 mg, 0,082 mmol) y K_3PO_4 (521 mg, 2,46 mmol) en tolueno (3 mL) y H_2O (1 mL) fue agitada bajo Ar durante 1 h a 105 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice; ciclohexano/EtOAc; gradiente 0 a 50% EtOAc) para obtener una

mezcla de los compuestos del título (382 mg) como un sólido pegajoso amarillo. UPLC-MS 1: m/z 658,6 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,41 min y m/z 641,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A 0°C, se agregó NaH (23 mg, 0,91 mmol, 95%) a una solución de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (195 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 mL). Luego de 5 minutos, se agregó yoduro de metilo (190 µl, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas (cartucho separador de fases) y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (196 mg) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 699,6 $[M+formato]^-$, t_R = 1,50 min y 1,51 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos del título (150 mg, polvo incoloro) fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (196 mg) siguiendo el procedimiento descripto para el Ejemplo 5a, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 673,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 min y 1,36 min

Paso 4: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 48)

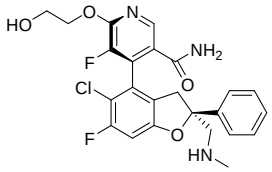
El compuesto del título (21 mg, polvo incoloro) fue obtenido a partir de una mezcla de terc-butil (((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (150 mg, 0,22 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22, paso 5 seguida por separación cromatográfica de los diaestereoisómeros.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 48): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 6H), 7,19 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,92 (t, J

= 5,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,83 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 489,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida: UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 min.

Ejemplo 49: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida

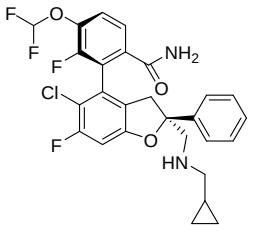


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 48 a partir de terc-butil (S)-((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) y 5-fluoro-4-yodo-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII).

4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida (Ejemplo 49): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,90 (s br, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 5H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,94 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 490,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,56 min.

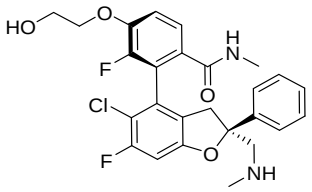
Ejemplo 50: 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



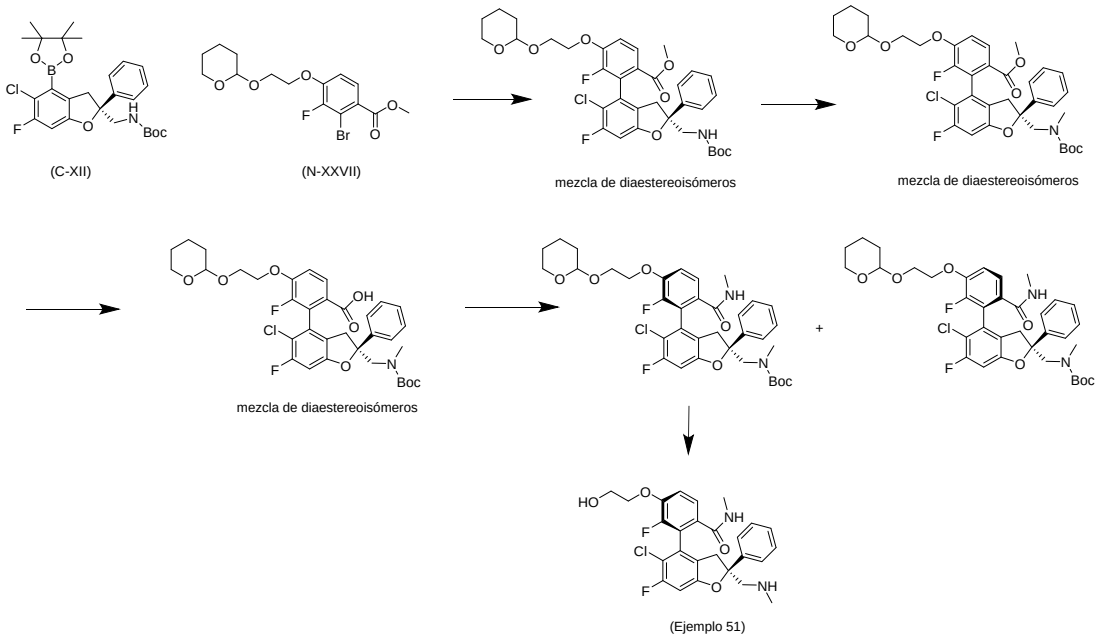
Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol) a una solución agitada de 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 35) (50 mg, 0,10 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (8,0 mg, 0,11 mmol) en THF (1 mL) a RT. Luego de 1 h se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (cartucho separador de fases) y concentradas. El residuo fue purificado por HPLC preparativa (Waters Sunfire OBD 100x30 mm, 5 µm, Eluyente A: H_2O+0,1% TFA, Eluyente B: ACN, Gradiente: 5 a

100% B en 20 min retención 1 min, flujo 40 mL/ min) para obtener el compuesto del título (27 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s br, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 5H), 7,36 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,00 (s br, 2H), 2,90 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 0,82 – 0,74 (m, 1H), 0,36 – 0,29 (m, 2H), 0,03 - -0,05 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 535,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min.

Ejemplo 51: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida
o (2*P*)-2-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 51:



Paso 1: Metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

Bajo una atmósfera de Ar, una suspensión de (S)-terc-butil ((5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XII) (12 g, 21,44 mmol), metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII) (8,89 g, 23,58 mmol), K_3PO_4 (13,65 g, 64,3 mmol), N-Xantphos (1,182 g, 2,144 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,982 g, 1,072 mmol) en tolueno/agua (5:1, 240 mL) fue calentada a 100°C durante 19 h. La

mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en una solución de $NaHCO_3$ al 10% y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 20% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (11,65 g). UPLC-MS 1: m/z 718,2/719,2 $[M+HCOO^-]^-$, t_R = 1,44/1,45 min.

Paso 2: Metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

A RT, se agregó NaH (1,353 g, 33,8 mmol) en porciones a una solución agitada de una mezcla de metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (11,4 g, 16,91 mmol) en DMF seco (100 mL) y se continuó agitando a RT durante 15 min. Luego de enfriar a 0°C yoduro de metilo (2,64 mL, 42,3 mmol) fue lentamente agregado y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1,5 h y luego a RT durante otros 30 min. Para el tratamiento la mezcla de reacción fue vertida en una solución de NH_4Cl al 10% y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 15% a 60% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (10,0 g). UPLC-MS 1: m/z 705,5/707,4 $[M+NH4^+]^+$, t_R = 1,53 min.

Paso 3: Ácido 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico

Una solución acuosa de 4 M de NaOH (36,3 mL, 145 mmol) fue agregada a una solución agitada de una mezcla de metil 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (10,0 g, 14,53 mmol) en MeOH (100 mL) y THF (50 mL). Luego de agitar a 40°C durante 7,5 h la mezcla de reacción fue parcialmente concentrada, diluida con agua, enfriada a 5°C y acidificada con 2 M de HCl acuoso. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (10,8 g). UPLC-MS 1: m/z 672,4 $[M-H]^-$, t_R = 1,39/1,40 min.

Paso 4: Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil

(((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Se agregó HATU (8,77 g, 23,07 mmol) a una solución agitada de una mezcla de ácido 2-((2S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico (10,8 g, 14,42 mmol), DIPEA (15,11 mL, 87 mmol) y metilamina clorhidrato (1,947 g, 28,8 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 días, luego se agregaron más DIPEA (2,50 mL, 14,5 mmol), metilamina clorhidrato (1,0 g, 14,00 mmol), y HATU (4,35 g, 11,5 mmol) y se continuó agitando a RT durante otros 24 h. La mezcla de reacción luego fue parcialmente concentrada, vertida en una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de $NaHCO_3$ al 10% y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 15% a 100 % EtOAc) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados.

Terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (4,53 g): UPLC-MS 1: m/z 687,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 min.

Terc-butil (((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (3,92 g): UPLC-MS 1: m/z 687,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,39 min.

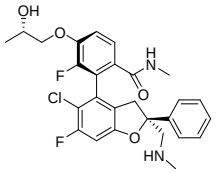
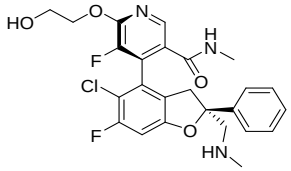
Paso 5: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o

(2*P*)-2-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 51)

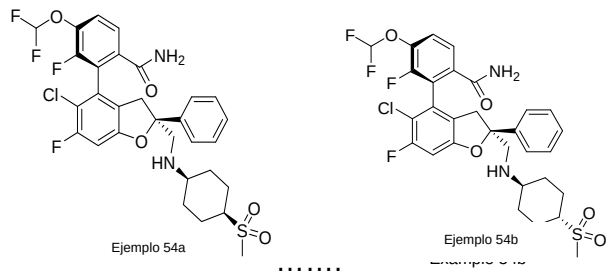
HCl (33 mL, 131 mmol, 4 M en dioxano) fue lentamente agregado a una solución de terc-butil (((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (4,50 g, 6,55 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se continuó agitando a RT durante 5 h. La mezcla de reacción fue vertida en una solución saturada de $NaHCO_3$, saturada con NaCl sólido y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(DCM/MeOH 4:1 + 2% 7M NH_3 en MeOH): gradiente: 15% a 60 % (DCM/MeOH 4:1 + 2% 7M NH_3 en MeOH)) para obtener el compuesto del título (2,85 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 6H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,79 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z

503,6 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 51 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

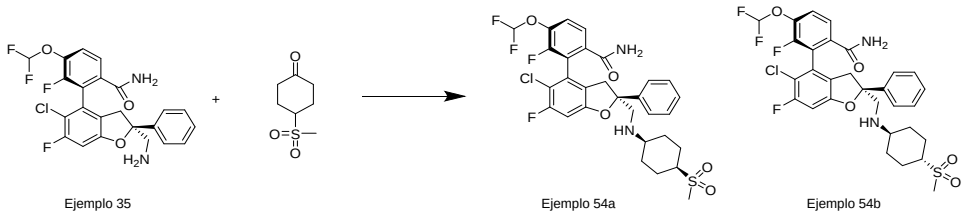
Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 51

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
52	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida; Metil 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato (N-XXVIII) usado en el acoplamiento de Suzuki	517,1 0,75 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,16 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 6H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 3H), 3,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H)
53	 4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida; Metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) usado en acoplamiento de Suzuki	504,1 0,67 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 – 7,21 (m, 5H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 2H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,90 – 2,85 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 54a y Ejemplo 54b: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 54a) y 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 54b)



Esquema de Reacción del Ejemplo 54:

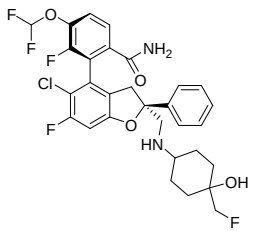
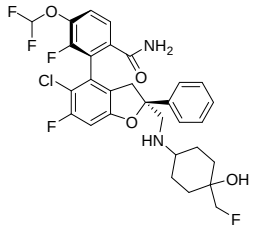
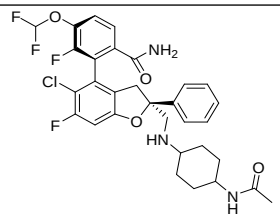


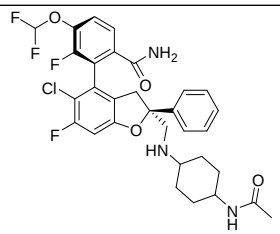
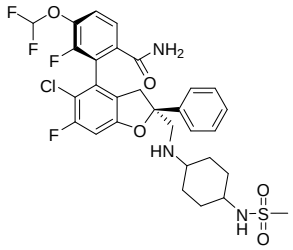
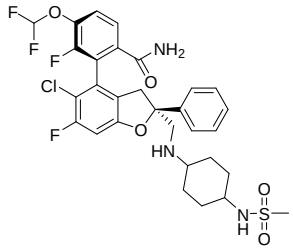
A RT, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (132 mg, 0,62 mmol) a una solución de 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 35) (100 mg, 0,21 mmol), 4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ona (44 mg, 0,25 mmol) y ácido acético (0,012 mL, 0,21 mmol) en DCM (2 mL). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 90 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 0% a 10% MeOH) y los diaestereoisómeros fueron separados:

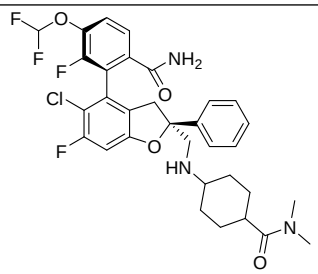
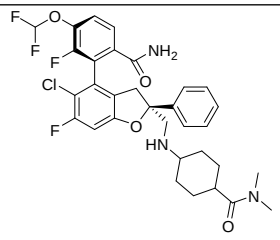
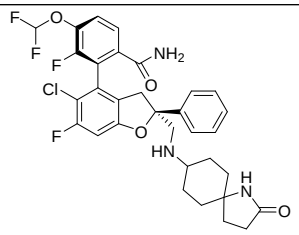
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (72 mg) (Ejemplo 54a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (s, 1H), 7,71 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,16 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,99 – 2,78 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 1,86 – 1,45 (m, 4H), 1,37 – 1,35 (m, 2H). UPLC-MS 2: m/z 641,3 $[M+H]^+$, t_R = 4,32 min.

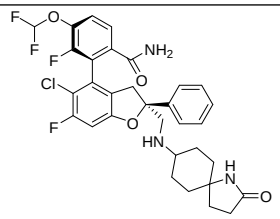
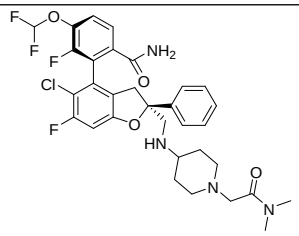
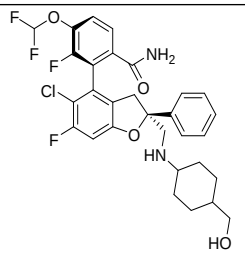
2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (26 mg) (Ejemplo 54b): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,83 – 7,37 (m, 8H), 7,39 – 6,91 (m, 2H), 3,76 – 3,53 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,68 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 2H), 2,21 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,03 (m, 1H), 1,68 – 1,64 (m, 2H), 1,63 – 1,33 (m, 1H), 1,49 – 1,16 (m, 3H). UPLC-MS 2: m/z 641,3 $[M+H]^+$, t_R = 4,19 min.

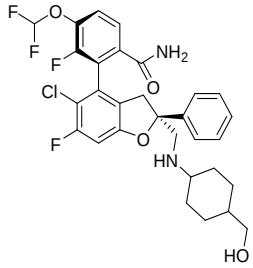
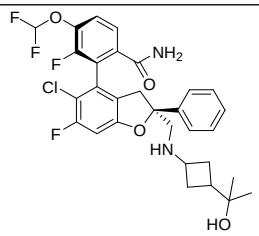
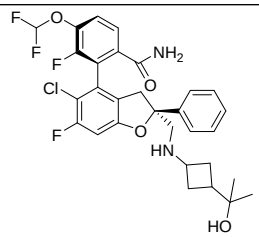
Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 54a y Ejemplo 54b

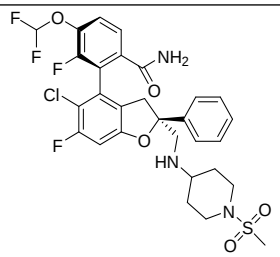
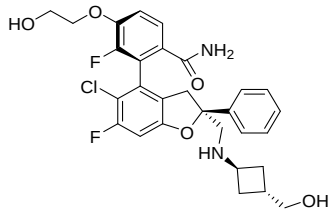
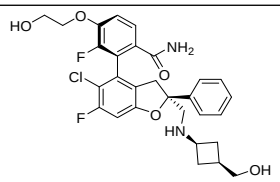
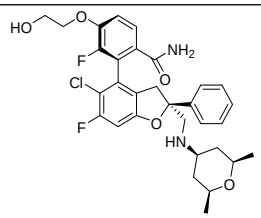
Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
55a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(fluorometil)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 4-(fluorometil)-4-hidroxiciclohexan-1-ona (S-I) usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida	611,3 0,91 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,66 – 7,02 (m, 10H), 4,41 (s, 1H), 4,05 (d, J = 48,1 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,24 (s br, 4H).
55b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(fluorometil)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 55a	611,3 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,66 – 7,01 (m, 10H), 4,45 (s, 1H), 4,12 (d, J = 48,1 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,70 – 1,45 (m, 5H), 1,28 – 1,04 (m, 4H).
56a	 2-((2S,4S)-2-(((4-acetamidociclohexil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; N-(4-oxociclohexil)acetamida usado en la aminación reductiva, estereoquímica	620,2 0,94 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,72 – 7,37 (m, 3H), 7,51 – 6,93 (m, 7H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,78 -1,62 (m, 7H), 1,22 – 0,78 (m, 4H).

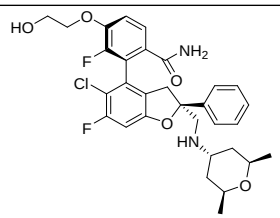
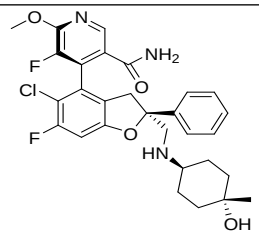
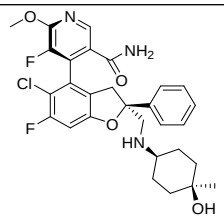
	absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida		
56b	 2-((2S,4S)-2-(((4-acetamidociclohexil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 56a.	620,2 0,93 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,20 (m, 8H), 7,18 – 6,95 (m, 1H), 3,59 (s br, 1H), 3,49 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,86 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,53 – 0,71 (m, 8H).
57a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(metilsulfonamido)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; N-(4-oxociclohexil)metanosulfonamida usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida	656,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,68 – 7,37 (m, 2H), 7,51 – 6,93 (m, 7H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,65 (m, 6H), 2,16 (s, 1H), 1,92 – 1,54 (m, 4H), 1,30 – 0,94 (m, 4H).
57b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(metilsulfonamido)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 57ª	656,3 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,69 – 7,13 (m, 7H), 7,27 – 6,95 (m, 1H), 6,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,17 (s br, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 5H), 2,41 (s, 1H), 1,63 – 0,83 (m, 8H).

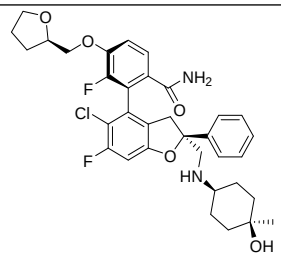
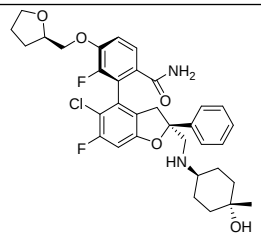
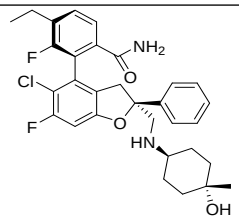
58a	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; N,N-dimetil-4-oxociclohexanocarboxamida usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida	634,2 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 6,94 (m, 7H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,04 – 2,89 (m, 5H), 2,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,92 – 1,59 (m, 2H), 1,56 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,44 – 1,06 (m, 3H), 1,09 – 0,68 (m, 2H).
58b	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 58ª	634,2 1,02 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69 – 6,95 (m, 8H), 3,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,18 – 2,65 (m, 9 H), 2,63 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,66 -1,50 (m, 4H), 1,46 – 1,10 (m, 5H).
59a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((2-oxo-1-azaespiro[4,5]decan-8-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 1-azaespiro[4,5]decano-2,8-diona usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de espiro [4,5] decanilo desconocida	632,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,42 – 7,14 (m, 7H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,09 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,46 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 4H), 1,05 (s br, 2H).

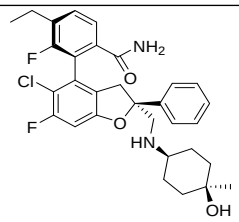
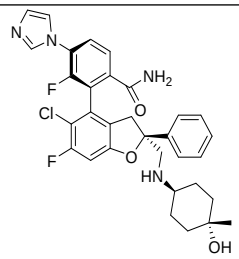
59b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((2-oxo-1-azaespiro[4,5]decan-8-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de espiro [4,5] decanilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 59[a]	632,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,12 (m, 5H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,60 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,12 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 4H), 1,34 – 1,16 (m, 6H).
60	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; N,N-dimetil-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida usado en la aminación reductiva	649,4 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,40 – 7,22 (m, 7H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,14 – 2,59 (m, 11H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,81 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,12 (s br, 2H).
61a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 4-(hidroximetil)ciclohexanona usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida	593,3 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 8H), 7,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 3H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,48 (s, 2H), 1,50 – 0,90 (m, 8H).

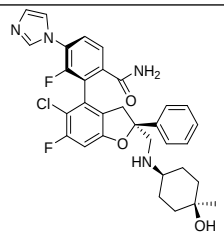
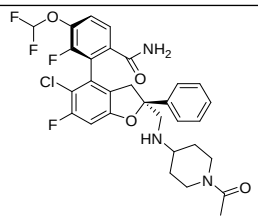
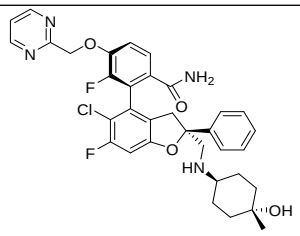
61b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 61a	593,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 3H), 7,40 – 7,14 (m, 7H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97 (s br, 2H), 2,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,16 (s br, 1H), 1,91 -1,57 (m, 4H), 1,34 – 1,02 (m, 2H), 0,93 – 0,72 (m, 2H).
62a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutanona usado en la aminación reductiva, estereoquímica absoluta en el anillo de ciclobutilo desconocida	593,2 1,02 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,68 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,15 (m, 5H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 3H), 3,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 3H), 2,11 (dd, J = 7,1, 5,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 17,3, 8,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,53 (m, 2H), 1,60 – 1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
62b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; estereoquímica absoluta en el anillo de ciclobutilo desconocida, estereoisómero del Ejemplo 62ª	593,2 0,98 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 5H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,94 (s br, 2H), 1,51 (s br, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

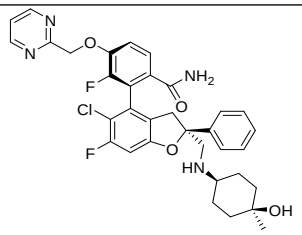
63	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona usado en la aminación reductiva	642,3 0,92 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,15 (m, 6H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 4H), 1,72 – 1,55 (m, 2H), 1,38 – 1,04 (m, 2 H).
64a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Ejemplo 38 y 3-(hidroximetil) ciclobutanona usado en la aminación reductiva	559,2 0,71 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,30 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 3H).
64b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 64a	559,2 0,73 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 – 3,71 (m, 2H), 3,41 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,25 (s br, 3H).
65a	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-	587,4 0,77 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 – 3,72 (m,

	fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Ejemplo 38 y (2R,6S)-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona usado en la aminación reductiva		3H), 3,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,03 (dd, J = 6,2, 2,5 Hz, 6H), 0,68 (q, J = 11,6 Hz, 2H).
65b	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 65a	587,4 0,81 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 2H), 0,89 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 6H).
66a	 4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida; Ejemplo 42 y 4-hidroxi-4-metilciclohexanona usado en la aminación reductiva	558,3 0,82 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,94 (s br, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 4H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 3H), 2,35 (s br, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,28 – 1,17 (m, 2H), 1,14 – 1,03 (m, 2H), 1,03 (s, 3H)
66b	 4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 66a	558,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 – 7,23 (m, 6H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 4H), 1,29 – 1,14 (m, 4H), 1,05 (s, 3H).

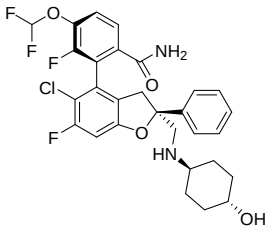
67a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi) benzamida; 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)benzamida se usó para la aminación reductiva. Este compuesto fue preparado de igual forma que el Ejemplo 32a usando bromuro de arilo (R)-2-bromo-3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (N-XVIII).	627,4 0,91 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (qd, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,3, 6,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 4H), 1,29 – 1,21 (m, 2H), 1,19 –1,13 (m, 3H), 1,04 (s, 3H).
67b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi) benzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 67ª	627,4 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,61 – 1,57 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 3H), 1,09 – 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)
68a		555,2 1,02 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (d, J = 15,6

	2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-etil-3-fluorobenzamida; 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-etil-3-fluorobenzamida se usó para la aminación reductiva. Este compuesto fue preparado de igual forma que el Ejemplo 32a usando bromuro de arilo 2-bromo-4-etil-3-fluorobenzonitrilo (N-XIX).		Hz, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,42 – 1,35 (m, 2H), 1,27 – 1,17 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,5Hz, 3H), 1,09 – 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)
68b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-etil-3-fluorobenzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 68ª	555,2 1,07 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 4H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 5H), 1,04 (s, 3H).
69a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida; 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida se usó para la aminación reductiva. Este compuesto fue preparado de igual forma que el Ejemplo 32a usando bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)benzonitrilo (N-XX)	593,3 0,68 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,29 – 8,23 (m, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,90 (t, J = 8,1 Hz, 11H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,47 (s, 1 H), 3,50 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 1,91 – 1,86 (m, 1 H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 4 H), 1,10 (s, 3H)

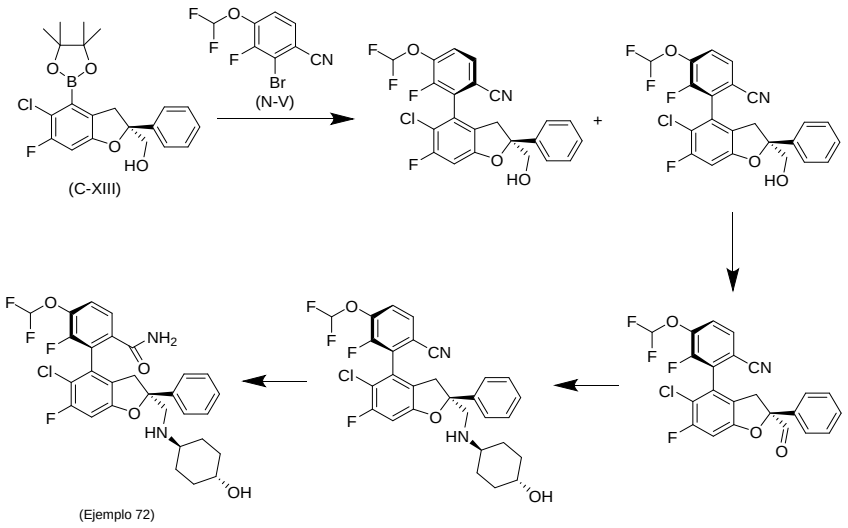
69b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 69a	593,3 0,71 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 77,15 – 7,10 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 3H), 2,22 – 2,19 (m, 1H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,30 – 1,21 (m, 2H),1,19 – 1,12 (m, 2H), 1,05 (s, 3H)
70	 2-((2S,4S)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 1-acetilpiperidin-4-ona usado en la aminación reductiva	606,3 0,88 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,24 (m, 7H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 3,99 (s br, 1H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,75 – 0,80 (m, 9H).
71a	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi) benzamida; 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzamida se usó para la aminación reductiva. Este compuesto fue preparado de igual forma que el Ejemplo 32a usando bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (N-XXI)	635,4 3,62 (2)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,59 (s br, 1H), 7,52 – 7,20 (m, 9H), 7,14 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,94 (s br, 2H), 2,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H), 1,25 – 1,12 (m, 2H), 1,10 – 0,98 (m, 2H), 0,99 (s, 3H)

71b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi) benzamida; Formado en la aminación reductiva junto con el Ejemplo 71ª	635,4 3,78 (2)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,60 (s br, 1H), 7,52 – 7,35 (m, 4H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,19 (s br, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 4H), 1,32 – 1,07 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).

<u>Ejemplo 72:</u> 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 72:



<u>Paso 1:</u> 2-((2S,4R)-5-Cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo y 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo

Una suspensión de (S)-(5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIII) (10 g, 17,30 mmol), 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V) (5,52 g, 20,76 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,792 g,

0,865 mmol), 4,6-bis(difenilfosfino)-10H-fenoxazina (0,954 g, 1,730 mmol) y K_3PO_4 (11,02 g, 51,9 mmol) en tolueno (80 mL) y agua (20 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 70% EtOAc) para obtener los compuestos deseados como diaestereómeros únicos.

2-((2S,4R)-5-Cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (3,21 g) : ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,99 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,57 – 7,25 (m, 7H), 5,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,19 min.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (3,14 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,04 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,27 (m, 7H), 5,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 16,2 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 508,2 $[M+formato]^-$, t_R = 1,20 min.

Paso 2: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-formil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo

A -78°C, se agregó DMSO (0,99 mL, 13,90 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,61 mL, 6,95 mmol) en DCM (20 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregó una solución de 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (2,93 g, 6,32 mmol) en DCM (20 mL) así como TEA (4,40 mL, 31,6 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener el compuesto del título (2,92 g) como un polvo amarronado. UPLC-MS 1: t_R = 1,24 min.

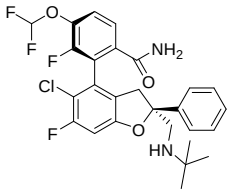
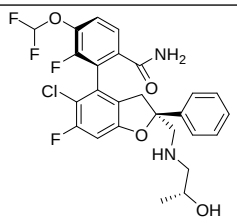
Paso 3: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo

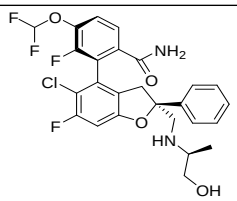
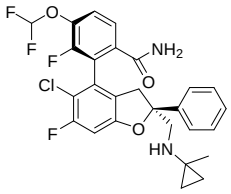
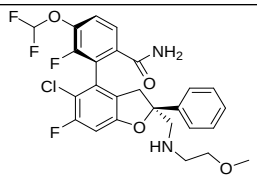
Bajo Ar, se agregaron trans-4-aminociclohexanol (1,457 g, 12,65 mmol) y AcOH (0,362 mL, 6,32 mmol) a una solución de 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (2,92 g, 6,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a 85°C durante 30 min. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (4,02 g, 18,97 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 85°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener el producto deseado (2,90 g) como un polvo incoloro. UPLC-MS 1: m/z 561,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min.

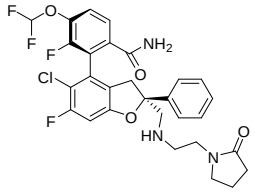
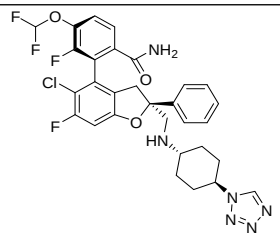
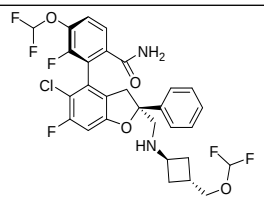
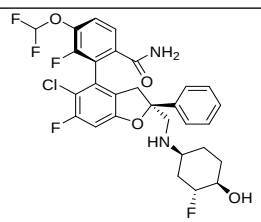
Paso 4: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 72)

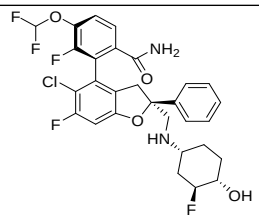
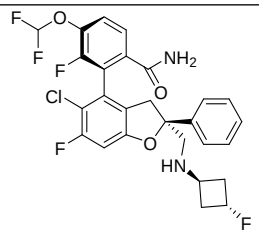
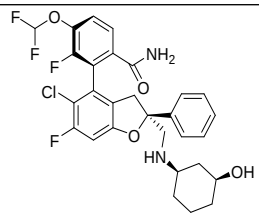
A RT, se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (0,688 g, 1,603 mmol) a una solución de terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (2,90 g, 5,17 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (20 mL). Luego, la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (2,33 g) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,15 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,83 – 1,57 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,13 – 0,98 (m, 2H), 0,96 – 0,79 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 579,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 72 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

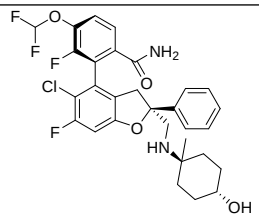
Los siguientes compuestos fueron preparados de la misma forma que el Ejemplo 72

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
73	 2-((2S,4S)-2-((terc-butilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 2-metilpropan-2-amina usado en la aminación reductiva	537,2 0,92 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,23 (m, 7H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H)
74		539,3 0,93 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59 – 7,14 (m, 9H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,01 – 2,91 (m,

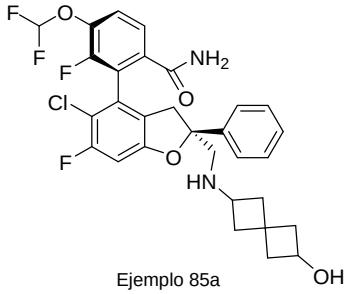
	2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((R)-2-hidroxipropil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; (R)-1-aminopropan-2-ol usado en la aminación reductiva		2H), 2,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 1,56 (br s, 1H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H)
75	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; (S)-2-amino-1-propanol usado en la aminación reductiva	539,3 0,91 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59 – 7,15 (m, 9H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,87 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 1,49 (br s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
76	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((1-metilciclopropil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 1-metilciclopropanamina usado en la aminación reductiva	535,3 0,95 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,59 – 7,14 (m, 9H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 0,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 0,18 (s, 2H)
77	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((2-metoxietil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 2-metoxietanamina usado en la aminación reductiva	540,2/541,1 1,03 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,88 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,59 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H)

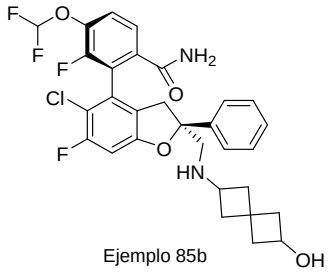
78	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona usado en la aminación reductiva	592,2 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,63 – 7,12 (m, 9H), 7,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 4H), 3,02 – 2,82 (m, 3H), 2,57 (br s, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H)
79	 2-((2S,4S)-2-((((trans)-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; trans-4-(1H-tetrazol-1-il)ciclohexanamina (S-II) usado en la aminación reductiva	631,3 0,90 (1)	(400 MHz, CDCl3) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,23 (m, 6H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 48,4 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,20 – 2,97 (m, 3H), 2,51 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,02 (dd, J = 28,7, 14,6 Hz, 2H), 1,82 (q, J = 12,4, 11,2 Hz, 2H), 1,23 (q, J = 13,1, 12,3 Hz, 3H)
80	 2-((2S,4S)-5-cloro-2-(((trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; trans-3-((difluorometoxi)metil)ciclobutanamina (S-III) usado en la aminación reductiva	615,3 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,61 – 7,14 (m, 9H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 76,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 1,88 – 1,65 (m, 4H)
81a		597,2 0,99 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,22 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 1H), 3,54

	2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((1S,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; (1R,2R,4S)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-IV) usado en la aminación reductiva		(d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,58 – 1,32 (m, 6H)
81b	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((1R,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; (1S,2S,4R)-4-amino-2-fluorociclohexanol (S-V) usado en la aminación reductiva	597,2 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,35 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 2,95 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,50 – 1,44 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 3H)
82	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-3-fluorociclobutil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; Trans-3-fluoro-ciclobutilamina usado en la aminación reductiva	553,2 1,01 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,13 – 4,98 (m, 1H), 3,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,32 (br s, 1H), 2,91 – 2,83 (m, 3H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,92 (br s, 1H)
83	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; (1S,3R)-3-aminociclohexanol usado en la aminación reductiva	579,3 0,92 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (br s, 1H), 7,59 – 7,13 (m, 9H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,04 – 2,79 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,48 (m, 6H), 1,39 – 1,18 (m, 2H), 0,98 – 0,67 (m, 3H)

84	 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; Trans-4-amino-4-metilciclohexanol usado en la aminación reductiva	593,2 0,97 (1)	(400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,60 – 7,13 (m, 9H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 1,61 – 1,02 (m, 9H), 0,94 (s, 1H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo 85a y Ejemplo 85b: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 85a) y 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 85b):


Ejemplo 85a


Ejemplo 85b

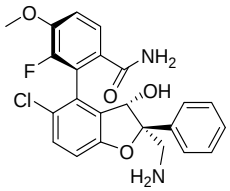
Los compuestos del título fueron preparados de manera similar al Ejemplo 72. El racémico 6-aminoespiro[3,3]heptan-2-ol fue usado en la aminación reductiva. Ambos compuestos del título se aislaron mediante separación quiral de la mezcla diaestereomérica después de aminación reductiva usando HPLC preparativa quiral (Chiralpak IC 250x25 mm D.I., 5µm, heptano/DCM/EtOH 8:1:1 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 15 mL/ min). La configuración absoluta del resto espiro en los respectivos compuestos del título no fue determinada.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 85a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 6H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,15 – 6,73 (m, 2H), 4,05 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 4H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,01 (m, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 591,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min. HPLC Quiral (Chiralpak IC 250x4,6 mm D.I., 5µm, heptano/DCM/EtOH 8:1:1 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min): t_R = 10,63 min

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 85b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 8H), 7,14 – 6,75 (m, 2H), 4,04 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 4H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,07

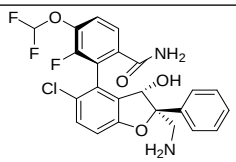
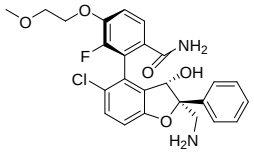
(m, 3H), 1,84 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 1,68 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 1,30 (br s, 1H), 0,91 (br s, 1H). UPLC-MS 1: m/z 591,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min. HPLC Quiral (Chiralpak IC 250x4,6 mm D.I., 5µm, heptano/DCM/EtOH 8:1:1 + 0,05% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min): t_R = 11,85 min

Ejemplo 86: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



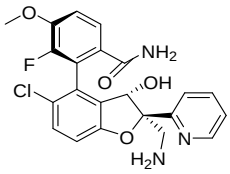
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VI) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV). 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 86): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 7H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 443,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min.
Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 443,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 86

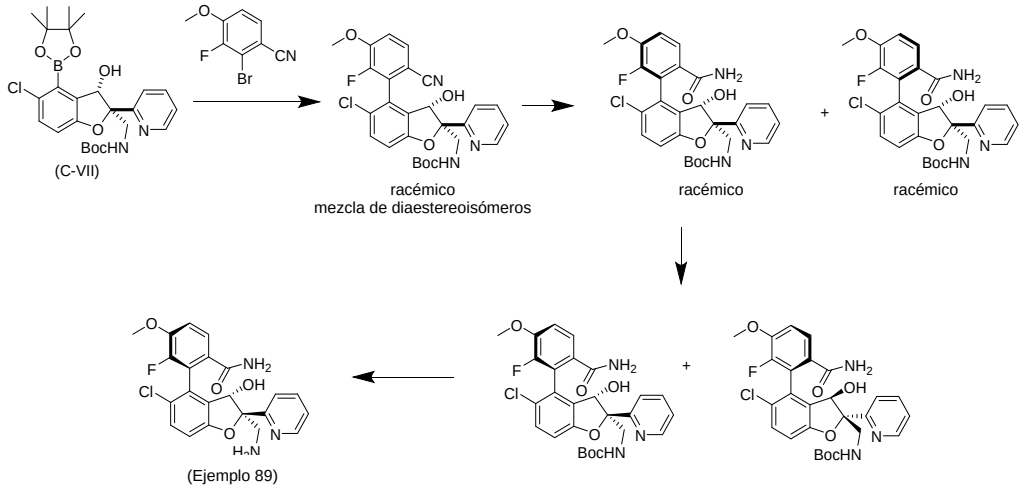
Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
87	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V) usado en acoplamiento de Suzuki	479,2 0,78 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 – 7,53 (m, 4,3H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 3,4H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1,3H), 5,01 (s, 1H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H)
88	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida;	487,4 0,73 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 (s br, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 2H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (d, J =

	2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) usado en acoplamiento de Suzuki		13,9 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 13,9 Hz, 1H)

Ejemplo 89: 2-((2R,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 89:



Paso 1: Terc-butil (((2R*,3S*,4S*)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2R*,3S*,4R*)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de los compuestos racémicos del título (450 mg) fue obtenida a partir del racémico terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VII) (847 mg, 1,35 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (403 mg, 1,75 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 526,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 min y 1,14 min.

Paso 2: Terc-butil (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2R*,3S*,4R*)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Los compuestos racémicos del título fueron obtenidos como diaestereoisómeros racémicos separados a partir de una mezcla de terc-butil (((2R*,3S*,4S*)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico y terc-butil (((2R*,3S*,4R*)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato racémico (450 mg) usando condiciones de reacción

similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 2 seguida por cromatografía flash (sílice, EtOAc/MeOH. Gradiente: 0% a 5% MeOH).

Terc-butil (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (296 mg): UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min.

Terc-butil (((2R*,3S*,4R*)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (130 mg): UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min.

Paso 3: Terc-butil (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

El racemato terc-butil (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (288 mg) fue sometido a HPLC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×20mm, 5 µm, heptano/(EtOH + 1% DEA) 7:3, velocidad de flujo: 10 mL/min, 1,5 mL/inyección, 7 inyecciones) para obtener los compuestos del título como enantiómeros separados con un exceso enantiomérico de >98%, respectivamente:

Terc-butil (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (133 mg): HPLC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, heptano/(EtOH + 1% DEA) 6:4, velocidad de flujo: 1 mL/ min): t_R = 7,96 min. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min.

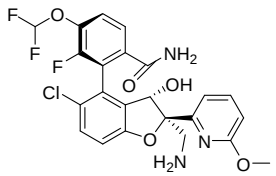
Terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (121 mg): HPLC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, heptano/(EtOH + 1% DEA) 6:4, velocidad de flujo: 1 mL/ min): t_R = 11,70 min. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min.

Paso 4: 2-((2R,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 89)

El compuesto del título (100 mg) fue obtenido a partir de terc-butil (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (125 mg) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59 – 8,56 (m, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s br, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,39 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 444,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

La configuración absoluta del Ejemplo 89 fue confirmada por una estructura cristalina de rayos X.

Ejemplo 90: 2-((2R,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



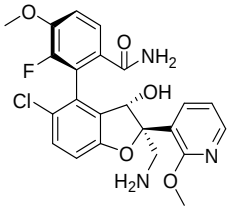
El compuesto del título fue preparado de manera similar al Ejemplo 89 a partir del intermedio racémico terc-butil (((2R*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-IX) y 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V).

Los diaestereoisómeros racémicos fueron separados tras la desprotección de Boc por cromatografía flash (sílice, DCM/(7 N amoníaco en MeOH), gradiente: 0 a 10% (7N amoníaco en MeOH)): diaestereoisómero racémico (2R*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,77 min, diaestereoisómero racémico (2R*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,63 min. El racemato 2-((2R*,3S*,4S*)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida fue sometido a SFC preparativa quiral (ChiralPak OZ-H, 250×20mm, 5 µm, temperatura de la columna 40°C, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los dos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >99%, respectivamente:

2-((2R,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 90): SFC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min): 2,41 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 1,46 (s br, 1H). UPLC-MS 1: m/z 510,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min.

Otro enantiómero 2-((2S,3R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida: SFC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 7:3, velocidad de flujo: 3 mL/ min): 5,62 min.

<u>Ejemplo 91:</u> 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



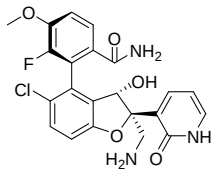
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 89 a partir del intermedio racémico ácido ((2S*,3S*)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico (C-X) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV).

Luego de la desprotección de Boc final los diaestereoisómeros fueron primero separados por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: MeOH 0 a 10%): diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,59 min, diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,71 min. El diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4S*) fue sometido a HPLC quiral (Chiralpak AD-H 250x30 mm D.I., 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + 1% DEA, velocidad de flujo: 10 mL/ min) para obtener ambos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >98%.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 91): HPLC Quiral (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm D.I., 5µm, n-heptano:EtOH 80:20 +0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 10,85 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,26 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 3H), 1,22 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 474,1[M+H]$^+$, t_R = 0,71 min.

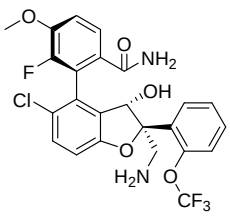
Otro enantiómero: 2-((2R,3R,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida HPLC Quiral (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm D.I., 5µm, n-heptano:EtOH 80:20 +0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 6,31 min

<u>Ejemplo 92:</u> 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



A RT, se agregó HCl (84 µl, 0,34 mmol, 4 N en dioxano) a 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 91.) (8 mg, 0,017 mmol). Luego de agitar a 50°C durante 3 h, la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo fue purificado por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+7,3 mM NH_4OH, Eluyente B: ACN, Gradiente: 5 a 100% B en 20 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,24 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 460,1[M+H]$^+$, t_R = 0,63 min.

<u>Ejemplo 93:</u> 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



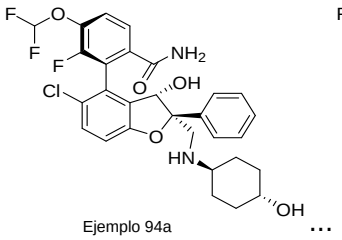
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 89 a partir del intermedio racémico terc-butil (((2S*,3S*)-5-cloro-3-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-VIII) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV).

Luego de la desprotección de Boc final los diaestereoisómeros fueron primero separados por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: MeOH 0% a 10%): diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,67 min, diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,81 min. El diaestereoisómero racémico (2S*,3S*,4S*) fue sometido a SFC quiral (ChiralPak OZ-H, 250×25mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 65:35, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener ambos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >99%.

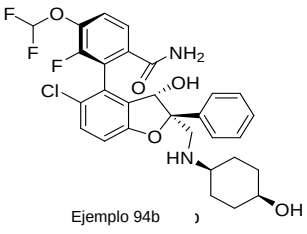
2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 93): SFC Quiral (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 65:35, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 2,57 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,22 (m, 7H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (s br, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,42 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 527,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min.

2-((2R,3R,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-hidroxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida SFC Quiral (ChiralPak OZ-H, 250×6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + 1% isopropilamina) 65:35, velocidad de flujo: 3 mL/ min) t_R = 7,15 min.

Ejemplo 94a y Ejemplo 94b: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 94a) y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 94b)



Ejemplo 94a



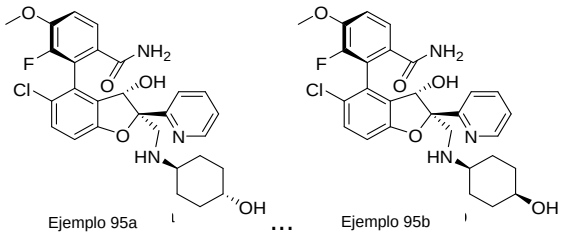
Ejemplo 94b

Los compuestos del título fueron preparados de la misma forma que los Ejemplos 27a y 27b a partir del Ejemplo 87 y 4-hidroxiciclohexanona.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 94a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 – 7,42 (m, 8,3H), 7,38 – 7,33 (m, 2,4H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1,3H), 4,95 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 4H), 1,60 – 1,50 (s br, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 min.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 94b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 – 7,44 (m, 8,2H), 7,39 – 7,34 (m, 2,6H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1,2H), 4,97 (s, 1H), 4,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,60 – 3,56 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

Ejemplo 95a y Ejemplo 95b: 2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 95a) y 2-((2R,3S,4S)-5-cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 95b)

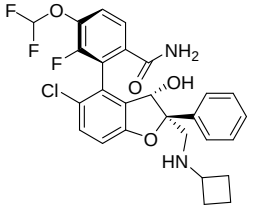


Los compuestos del título fueron preparados de manera similar al Ejemplo 27a a partir del Ejemplo 89 y 4-hidroxiciclohexanona.

2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 95a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 4H), 1,11 – 0,95 (m, 2H), 0,95 – 0,74 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 542,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min.

2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 95b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,20 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,55 – 3,50 (m, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 2H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 1,46 – 1,21 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 542,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

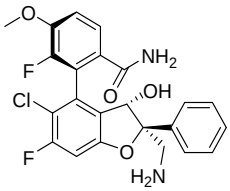
Ejemplo 96: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 27a a partir del Ejemplo 87 y ciclobutanona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,52 (m, 3,3H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2,4H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 2,3H),

4,94 (s, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,65 – 1,46 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 533,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 96 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

Ejemplo 97: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

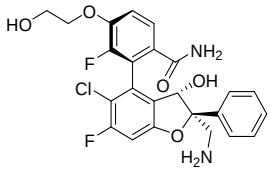


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV). La desprotección final de Boc se llevó a cabo según lo descripto en el Ejemplo 22, paso 5.

2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 97): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 5H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 13,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 461,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 461,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 min.

Ejemplo 98: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida



Paso 1: Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Los compuestos del título fueron obtenidos a partir de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XIV) (0,50 g, 0,96 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) (0,33 g, 0,96 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 1 y aislados como diaestereoisómeros separados luego de la cromatografía:

Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (116 mg, espuma incolora): UPLC-MS 1: m/z 657,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 min.

Terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (61 mg, aceite incoloro): UPLC-MS 1: m/z 657,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min.

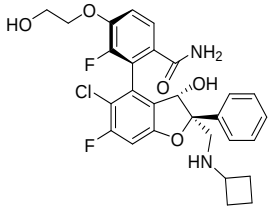
Paso 2: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

El compuesto del título (105 mg, espuma levemente amarilla) fue obtenido a partir de terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (116 mg) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 2. El grupo THP se desprendió durante esta reacción. UPLC-MS 1: m/z 591,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 min.

Paso 3: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 98)

El compuesto del título (95 mg) fue obtenido a partir de terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (105 mg) usando condiciones de reacción similares según lo descripto en el Ejemplo 22, paso 5. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ: 7,57 (s br, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 6,89 (s br, 1H), 4,97 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 2H), 3,73 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 14,1 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 491,3 [M+H]+, t_R = 0,64.

Ejemplo 99: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida

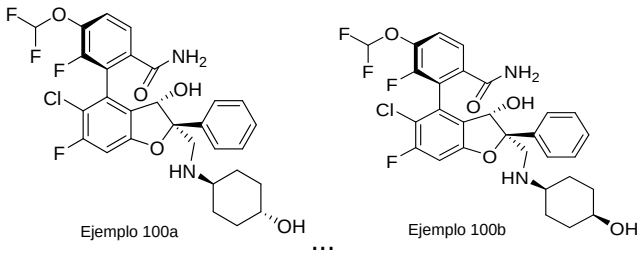


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 96 a partir del Ejemplo 98 y ciclobutanona. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,27 (m, 5H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,85 (s br, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,15 – 3,05 (m, 3H). 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 545,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Ejemplo 100a y Ejemplo 100b: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o

(2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-

2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 100a) y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 100b)



...

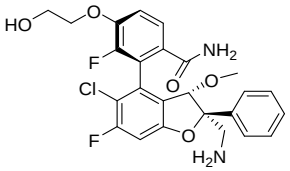
Los compuestos del título fueron preparados de la misma forma que los Ejemplos 94a y 94b.

2-((2*S*,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 100a): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,50 (m, 4H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,33 (t, J = 73 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,72 – 1,66 (m, 4H), 1,09 – 1,00 (m, 2H), 0,96 – 0,86 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 595,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil]amino}metil)-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 100b):

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,52 (m, 4H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,34 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,25 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 1,45 – 1,27 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 594,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

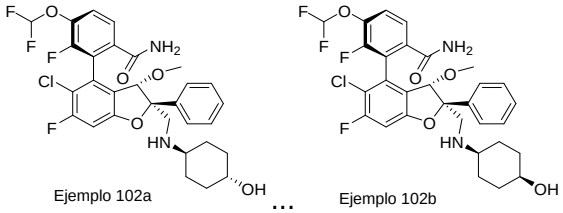
Ejemplo 101: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a y el Ejemplo 48 a partir de los intermedios terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XV) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ:,7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 7,13 (s br, 1H), 4,95 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,18 . 4,09 (m, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,58 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 505,2 [M+H]+, t_R = 0,64.

Los diaestereoisómeros fueron separados luego del acoplamiento de Suzuki: terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato: UPLC-MS 1: m/z 671,3 [M+H]+, t_R = 1,43; terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato: UPLC-MS 1: m/z 671,3 [M+H]+, t_R = 1,42.

Ejemplo 102a y Ejemplo 102b: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 102a) y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 102b)

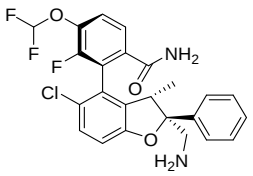


Los compuestos del título fueron preparados de la misma forma que los Ejemplos 94a y 94b.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 102a): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 8H), 7,23 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46 – 4,42 (m, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 4H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,94 – 0,79 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metoxi-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 102b): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 8H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), ,4,28 – 4,24 (m, 1H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 1,45 – 1,25 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

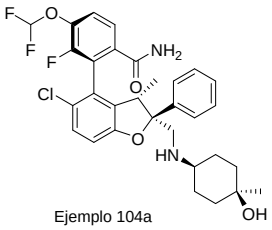
Ejemplo 103: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



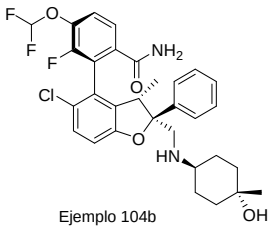
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XI) y 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V).

2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 103): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7,80 - 7,18 (m, 11H), 6,93 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 3,36 – 3,33 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,54 – 2,51(m, 1H), 1,07 (s br, 1H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 477,2 [M+H]+, t_R = 0,78.
Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida: UPLC-MS 1: m/z 477,2 [M+H]+, t_R = 0,69.

Ejemplo 104a y Ejemplo 104b: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 104a) y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 104b)



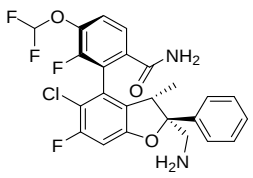
Ejemplo 104a



Ejemplo 104b

Los compuestos del título fueron preparados de la misma forma que los Ejemplos 27a y 27b a partir del Ejemplo 103 y 4-hidroxi-4-metilciclohexanona.
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 104a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,84 - 7,13 (m, 12H), 6,97 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 4H), 1,33 - 1,10 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (d, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,88 - 0,70 (m, 1 H). UPLC-MS 1: m/z 589,3 [M+H]+, t_R = 0,84,
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 104b): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,79 - 7,11 (m, 12H), 6,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 2 H), 1,44-1,13 (m, 4H), 1,13 - 0,93 (m, 8H), 0,91 - 0,82 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 589,3 [M+H]+, t_R = 0,82.

Ejemplo 105: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida

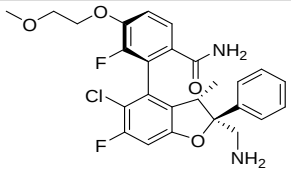
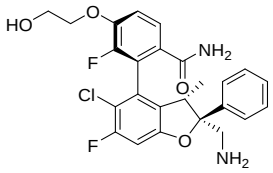
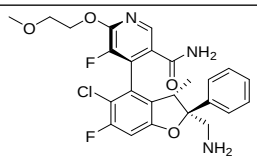


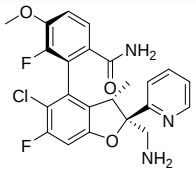
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI) y 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V).

2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 105): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,88 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,1Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,48-7,18 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,5Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 1,09 (s br, 2H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 495,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min.

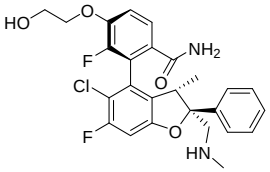
Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida: UPLC-MS 1: m/z 495,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 105

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
106	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) usado en acoplamiento de Suzuki	503,2 0,74 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,66 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 6H), 7,08 (s br, 1H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 2H), 3,65 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1 protón bajo pico de agua, 3,16 – 2,96 (m, 2H), 1,10 (s br, 2H), 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
107	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) usado en acoplamiento de Suzuki. Los grupos Boc y THP fueron escindidos juntos en el último paso.	489,3 0,64 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,69 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,11 (s br, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 1,11 (s br, 2H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
108		504,3 0,78 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 3H), 7,55 - 7,42 (m,

	4-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida; Bromuro de arilo metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato (N-XXXII) usado en acoplamiento de Suzuki, síntesis similar al Ejemplo 18		6H), 7,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,55 -3,40 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
109	 2-((2R,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida; Boronato terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII) y bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) usado en acoplamiento de Suzuki	460,4 0,70 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,60 – 8,56 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s br, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (qd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 7,3 Hz, 3H)

Ejemplo 110: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida

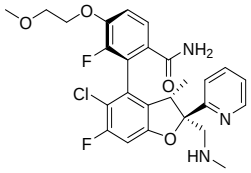
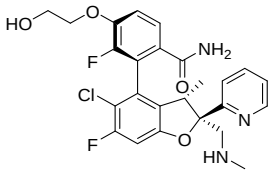


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 48 a partir de los intermedios terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI). Durante la conversión del nitrilo en el grupo amida bajo condiciones estándar (Ejemplo 5a, paso 2) el grupo THP ya se había escindido antes de la desprotección de Boc.

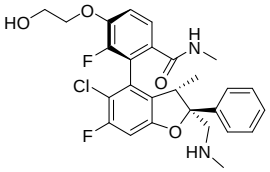
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 110): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 6H), 7,12 (s br, 1H), 7,08 (d = 9,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,93 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,75 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 503,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida: UPLC-MS 1: m/z 503,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 110

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
111	 2-((2R,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; Boronato terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII) **y bromuro** de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) usado en acoplamiento de Suzuki	518,4 0,73 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59 – 8,53 (m, 1H), 7,77 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s br, 1H), 7,59 (d, J = 8,6, Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (s br, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 3,69 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
112	 2-((2R,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Boronato terc-butil (((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVIII) y bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) usado en acoplamiento de Suzuki	504,3 0,59 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59 – 8,55 (m, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (s br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7, Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 3,53 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H)

Ejemplo 113: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida

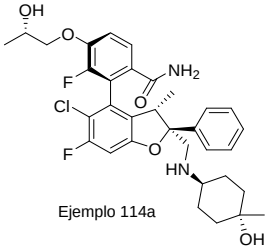


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 51 a partir de los intermedios terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI) y metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII). Los diaestereoisómeros fueron separados luego de la desprotección final de Boc y THP.

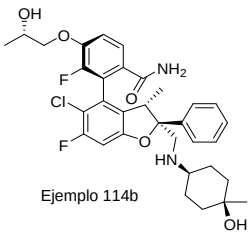
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 113): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,20 – 8,12 (m, 1H), 7,50 - 7,28 (m, 7H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,92 – 4,90 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,63 – 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 – 0,81 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 517,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida: UPLC-MS 1: m/z 517,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

Ejemplo 114a y Ejemplo 114b: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114a) y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114b)

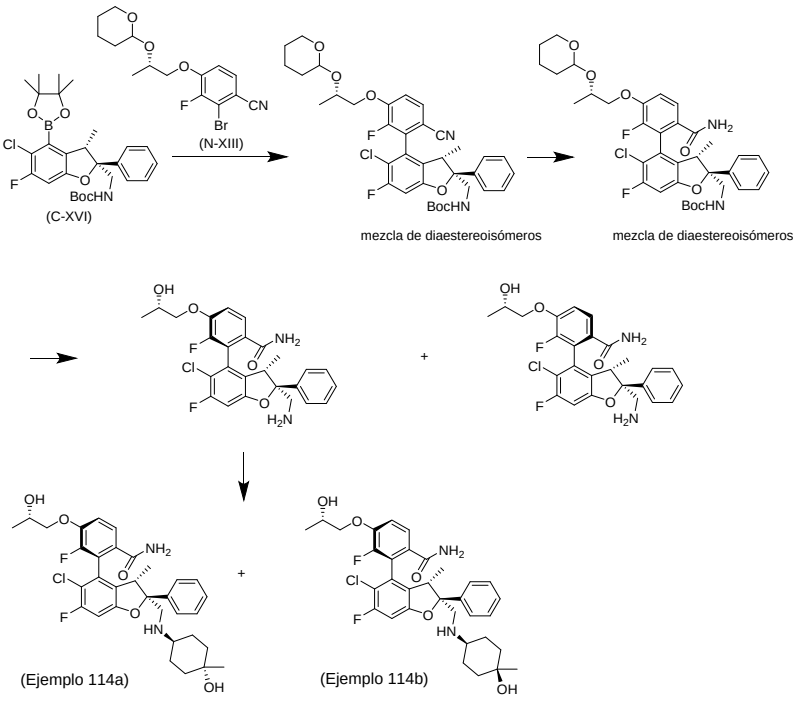


Ejemplo 114a



Ejemplo 114b

Esquema de Reacción del Ejemplo 114:



Paso 1: Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI) (550 mg, 1,06 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII) (399 mg, 1,115 mmol), N-XantPhos Pd G3 CAS [1602922-03-1] (98 mg, 0,106 mmol), y K_3PO_4 (376 mg, 3,19 mmol) fue suspendida en tolueno (6 mL) y agua (2 mL) y purgada con Ar. La mezcla de reacción fue agitada a 100ºC durante 21 h. Se agregaron EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa fue retro extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 5% a 50% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (453 mg). UPLC-MS 1: m/z 669,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 y 1,50 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

A una suspensión de una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

(450 mg, 0,672 mmol) en EtOH (8 mL) y agua (2 mL) se agregó a RT hidrido (ácido dimetil fosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (58 mg, 0,134 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80ºC durante 1,5 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (437 mg). UPLC-MS 1: m/z 687,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 , 1,35, 1,36 y 1,38 min (debido al grupo protector THP racémico utilizado, 2 picos son visibles en UPLC durante esta mezcla de los compuestos del título).

Paso 3: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida

Una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (434 mg, 0,63 mmol) fue disuelta en HCl (4 mL, 4 M en dioxano). La solución fue agitada a RT durante 1,5 h, luego diluida con EtOAc y apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa fue retro extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente: 5% a 50% EtOAc) para obtener los compuestos deseados como diaestereoisómeros separados.

2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (117 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 4,93 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 24,3, 5,7 Hz, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,12 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min.

2-((2S,3S,4R)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (169 mg): UPLC-MS 1: m/z 503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 min.

Paso 4: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114a) y

2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-

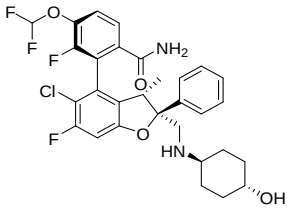
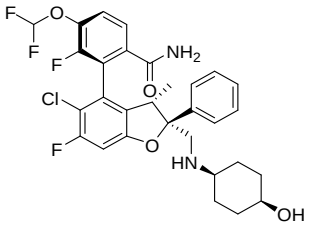
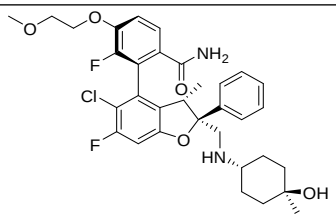
Cloro-6-fluoro-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114b)

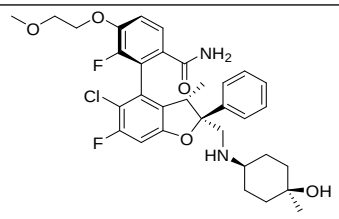
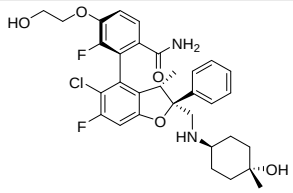
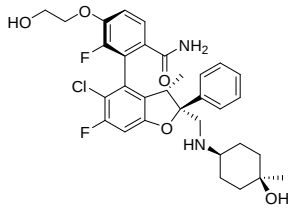
A una solución de 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (115 mg, 0,23 mmol) en DCM (2,8 mL) se agregó a RT 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (35 mg, 0,27 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0,69 mmol) y ácido acético (0,015 mL). La suspensión fue agitada a RT durante 45 min, luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El material crudo fue purificado por SFC quiral (Chiralpak AD-H 5µm 250 x 30 mm; fase móvil: CO_2/[IPA+1%NH_3] 70/30; velocidad de flujo 100 mL/ min) para obtener los compuestos del título como estereoisómeros simples.

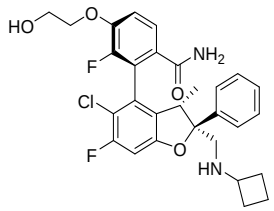
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114a) (44 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,28 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. SFC Quiral (Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm; 5µm; fase móvil: CO_2/[IPA+1% isopropilamina] 75:25; flujo: 3 mL/ min): t_R = 4,49 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 114a unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114b) (23 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,6, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 4H), 1,24 (td, J = 13,3, 6,6 Hz, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,75 min. SFC Quiral (Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm; 5µm; fase móvil: CO_2/[IPA+1% isopropilamina] 75:25; flujo: 3 mL/ min): t_R = 7,46 min

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo 114a y el Ejemplo 114b

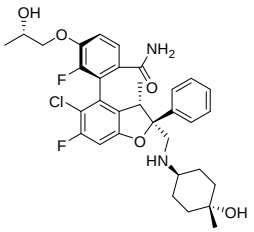
Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
115a	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; Ejemplo 105 usado en la aminación reductiva	593,3 0,82 (1)	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : 7,80 (s br, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 7H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 4,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,17 – 2,12 (m, 1H), 1,69 – 1,63 (m, 4H), 1,11 – 0,97 (m, 2H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 – 0,77 (m, 4H)
115b	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida; Formado en el paso de aminación reductiva junto con el Ejemplo 115[a]	593,3 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 –7,24 (m, 7H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 1,40–1,27 (m, 9H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 – 0,74 (m, 1H)
116a	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; Ejemplo 106 usado en la aminación reductiva	615,5 0,81 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J= 8,6Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (4H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,68 – 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,70 – 1,46 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 4H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J= 7,3 Hz, 3H)

116b	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida; Formado en el paso de aminación reductiva junto con el Ejemplo 116a	615,5 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,68 – 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 4H), 1,25-1,15 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J= 7,3Hz, 3H)
117a	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Ejemplo 107 usado en la aminación reductiva La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 117a unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.	601,2 0,69 (1) 601,2 2,95 (2)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,64 (s br, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,09 (s br, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,87 (s br, 1H).
117b	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida;	601,5 0,71 (1) 601,3 3,13 (2)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s br, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,07 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,08 (m, 1H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,45 – 1,39 (m, 4H), 1,27 – 1,11 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,93

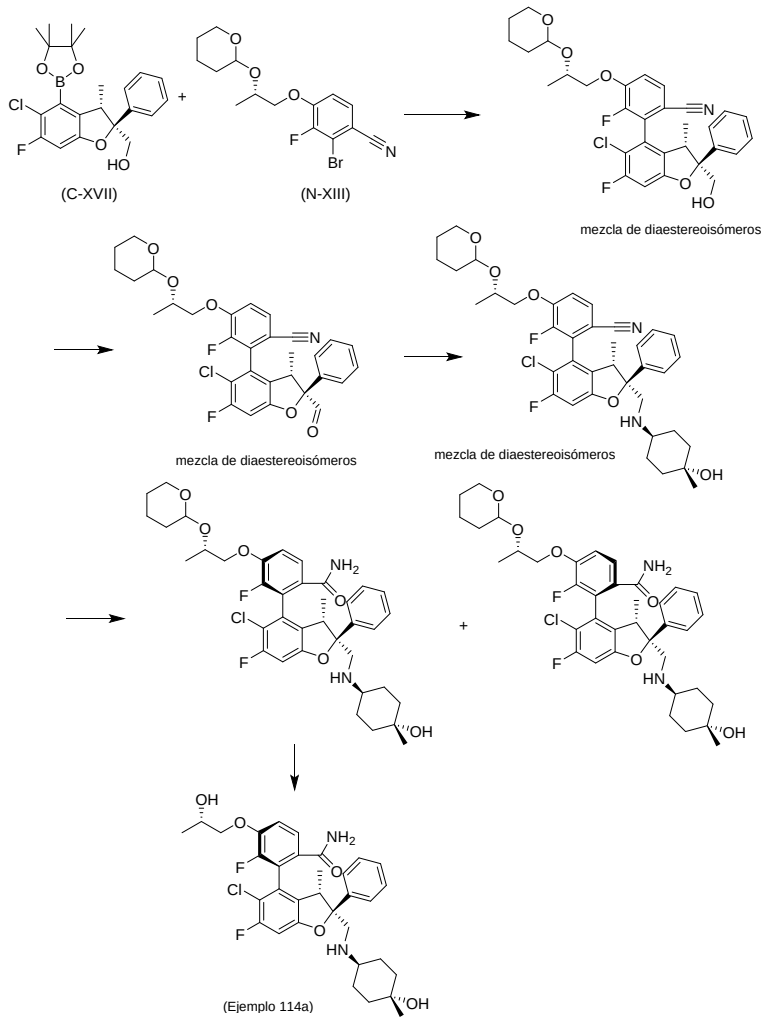
	Formado en el paso de aminación reductiva junto con el Ejemplo 117a		(d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,85 (s br, 1H)
118	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-2-((ciclobutilamino)metil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; Preparado de forma similar al Ejemplo 96 a partir del Ejemplo 107	543,4 0,71 (1)	(400 MHz, MeOD) δ (ppm) : 7,61 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,22 (m, 6H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 3,91 – 3,89 (m, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 4H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplos como los listados en la tabla anterior también se pueden preparar mediante una ruta de síntesis alternativa conforme al Ejemplo 114a a continuación:

Síntesis alternativa para el Ejemplo 114a: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida



Esquema de Reacción de la síntesis alternativa del Ejemplo 114a:



Paso 1: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo

Una solución de ((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII) (15,53 g, 35,2 mmol) en tolueno (60 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII) (13,88 g, 38,8 mmol), K_3PO_4 (22,44 g, 106 mmol) y N-XantPhos Pd G3 (Nro. de Catálogo Aldrich 794228) (1,623 g, 1,762 mmol) en tolueno (80 mL) y agua (40 mL) a reflujo y la agitación a 105°C continuó durante 3 h. Se agregaron EtOAc y agua y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Hep, gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (10,41 g). UPLC-MS 1: producto no ionizable; t_R = 1,27 min, 1,28 min y 1,30 min.

Paso 2: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-

fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo

A -78 °C, se agregó una solución de DMSO (5,80 mL, 82 mmol) en DCM (40 mL) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,57 mL, 40,8 mmol) en DCM (100 mL) y la agitación a -78°C continuó durante 15 min. Luego, se agregó una solución de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (14,55 g, 25,5 mmol) en DCM (20 mL). Luego de 15 min., se agregó TEA (17,79 mL, 128 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a 0°C durante un período de 30 min. Se agregaron DCM y agua y la fase orgánica fue separada. La fase orgánica fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener una mezcla de los compuestos del título (14,50 g) que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. UPLC-MS 1: m/z 567,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,38 min y 1,39 min.

<u>Paso 3:</u> 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo

A RT, se agregó ácido acético (2,192 mL, 38,3 mmol) a una solución agitada de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (14,50 g, 25,5 mmol) y trans-4-amino-1-metilciclohexanol (3,30 g, 25,5 mmol) en DCE (100 mL) y la agitación a 80°C continuó durante 1 h. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (10,82 g, 51,1 mmol) a 60°C y la mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante otras 15 min. Para el tratamiento se agregó DCM seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 6% MeOH) para obtener una mezcla de los compuestos del título (10,34 g). UPLC MS 1: m/z 681,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,13 min, 1,15 min y 1,18 min (más de 2 picos en UPLC debido al grupo protector THP racémico).

<u>Paso 4:</u> 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-

metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida

Se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (0,5 g, 1,165 mmol) a una solución agitada de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (10,34 g, 15,17 mmol) en EtOH (70 mL) y agua (30 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 85°C durante 2 h. Se agregaron EtOAc y agua y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo remanente fue disuelto en MeOH y se pasó por un cartucho PL-thiol MP Resin (Agilent, StratoSpheres SPE) para eliminar las trazas metálicas. La concentración dio como resultado el producto crudo que fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente: 0% a 12% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados

Para cada diastereoisómero separado, 2 picos son visibles en UPLC debido al grupo protector THP racémico.

2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida (5,53 g): UPLC-MS 1: m/z 699,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,92 min y 0,95 min

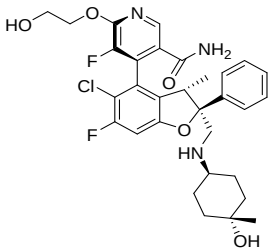
2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida (4,26 g): UPLC-MS 1: m/z 699,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,02 min y 1,04 min.

Paso 5: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114a)

Se agregó HCl (50 mL, 4 M en dioxano) a 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida (4,26 g, 6,09 mmol) a RT y se continuó agitando a RT durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente: 0% a 13% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener el compuesto del título (3,26 g). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (s br,

1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,28 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 615,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,77 min. UPLC-MS 2: m/z 615,3 $[M+H]^+$; t_R = 3,33 min.

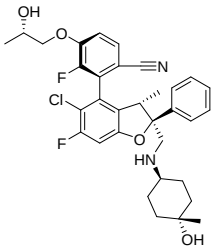
Ejemplo 119: 4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 114a (síntesis alternativa) a partir de los intermedios ((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII) y 5-Fluoro-4-yodo-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinonitrilo (N-XII). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,22 (m, 4H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (d, J = 34,8 Hz, 9H), 1,08 – 0,74 (m, 5H). UPLC-MS 1: m/z 602,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

Los diaestereoisómeros fueron separados antes de la desprotección final de Boc- y THP: 4-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 686,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 min; 4-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinamida: UPLC-MS 1: m/z 686,8 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min.

Ejemplo 120: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2S)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo



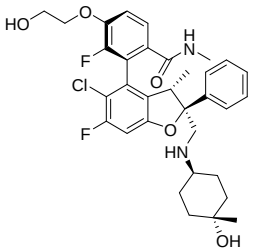
Se agregó piridina p-toluenosulfonato (77 mg, 0,31 mmol) a una solución de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-

2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (producto del paso 3 de la síntesis alternativa del Ejemplo 114a) (105 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h y a 60°C durante 2 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por HPLC preparativa y los diaestereoisómeros fueron separados.

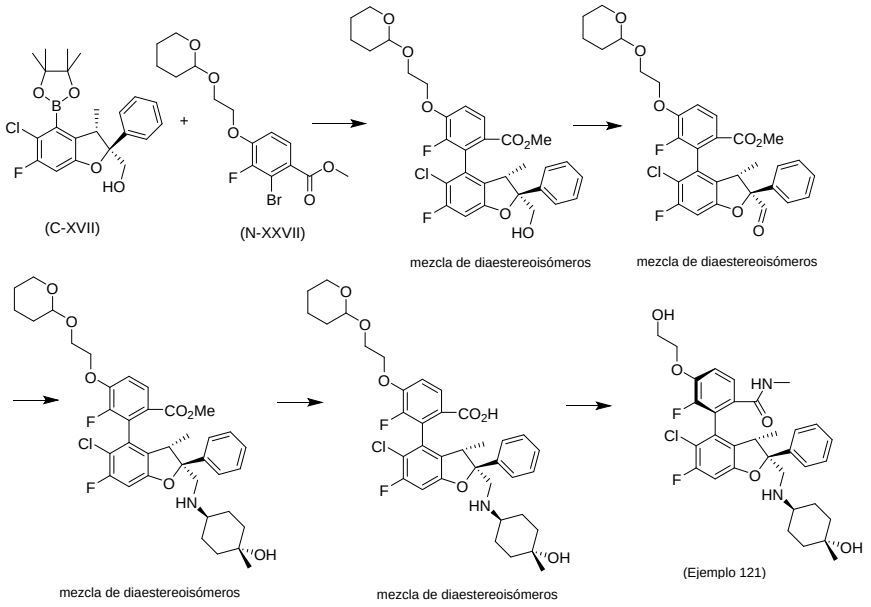
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2S)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (Ejemplo 120, 26 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3 H), 7,38 – 7,25 (m, 4H), 5,00 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 3H), ,4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,12 (s br, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 2H), 1,26 – 1,25 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,07 – 1,00 (m, 2H), 1,01 – 0,97 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 597,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo: UPLC-MS 1: m/z 597,6 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

<u>Ejemplo 121:</u> 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 121:



Paso 1: Metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

Una suspensión de ((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XVII) (1 g, 2,388 mmol), metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII) (1,081 g, 2,87 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,109 g, 0,119 mmol), 4,6-bis(difenilfosfino)-10H-fenoxazina (0,132 g, 0,239 mmol) y K_3PO_4 (1,521 g, 7,17 mmol) en tolueno (15 mL) y agua (3 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (206 mg). UPLC-MS 1: m/z 606,3 $[M+17]^+$, t_R = 1,26 min.

Paso 2: Metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

A -78°C se agregó DMSO (0,054 mL, 0,77 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,034 mL, 0,383 mmol) en DCM (4 mL). Luego de 30 min a -78°C, se agregaron una solución de una mezcla de metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (205 g, 0,35 mmol) en DCM (2 mL) así como TEA (0,24 mL, 1,740

mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de solución salina, luego extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (200 mg) como un polvo amarronado. UPLC-MS 1: t_R = 1,28 min.

Paso 3: Metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato

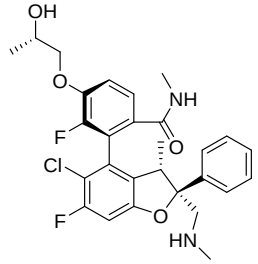
A RT se agregó ácido acético (0,020 mL, 0,344 mmol) a una solución agitada de una mezcla de metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (202 mg, 0,34 mmol) y trans-4-amino-1-metilciclohexanol (0,89 g, 0,69 mmol) en DCE (3 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 30 min. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (219 mg, 1,032 mmol) y la agitación a 80°C continuó durante 30 min. Se agregaron DCM y una solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (135 mg). UPLC-MS 1: m/z 700,4 $[M+H]^+$; t_R = 1,03 min.

Paso 4: Ácido 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico

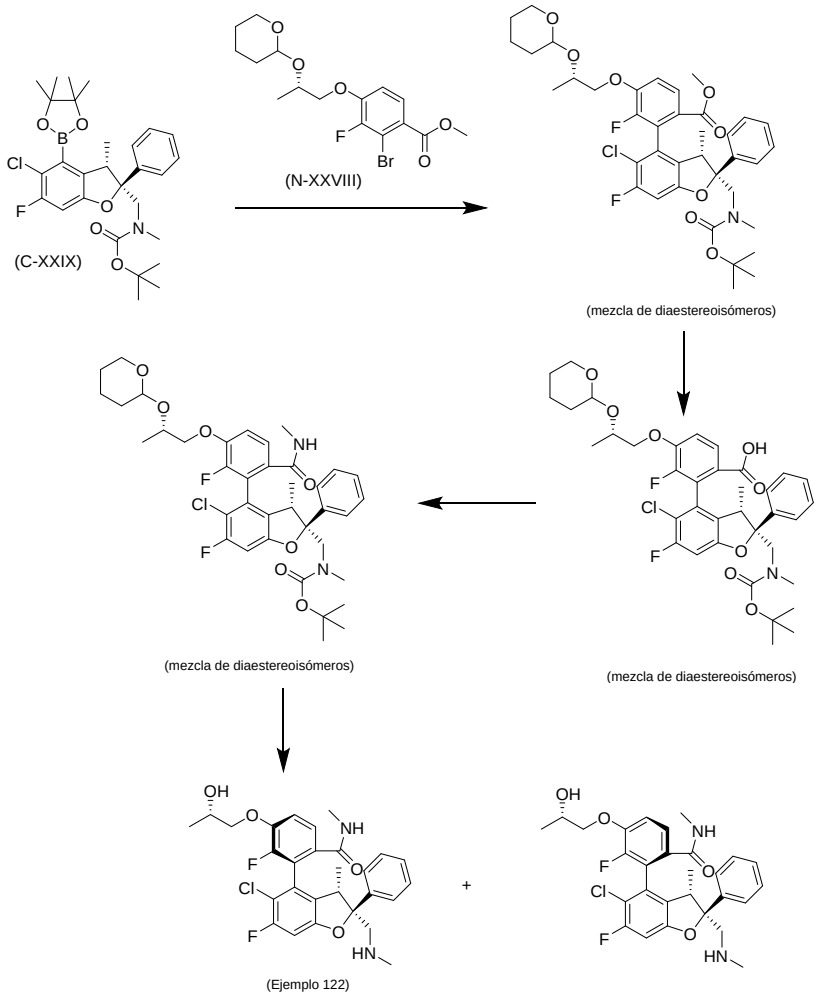
A RT se agregó $LiOH.H_2O$ (13,34 mg, 0,557 mmol) a una solución de una mezcla de Metil 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (130 mg, 0,186 mmol) en dioxano/agua (1:1, 4 mL). La solución clara fue agitada a RT durante 48 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de 1 N HCl, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (87 mg) en una relación de 12:1 (durante el tratamiento el grupo THP se desprendió parcialmente). UPLC-MS 1: m/z 686,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 y 0,94 min.

Paso 5: Se agregó 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida (Ejemplo 121) HATU (72 mg, 0,190 mmol) a una solución agitada de una mezcla de ácido 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico (87 mg, 0,127 mmol), DIPEA (0,221 mL, 1,27 mmol) y metilamina clorhidrato (42,8 mg, 0,63 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. Luego, el residuo fue disuelto en dioxano (2 mL) y se agregó HCl (0,158 mL, 0,634 mmol, 4 M en dioxano) y la solución transparente fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, luego extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM, MeOH, gradiente 0% a 10% MeOH) y luego mediante HPLC preparativa (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+ 0,1% TFA, B:ACN, Gradiente: 5% a 100% B en 20 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min) para obtener el compuesto del título (17 mg) como un polvo incoloro (el otro diaestereoisómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida no fue aislado). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 4H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,10 – 3,06 (m, 2H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), 1,27 – 1,12 (m, 2H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

<u>Ejemplo 122:</u> 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]-*N*-metilbenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 122:



<u>Paso 1:</u> Metil 2-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato

Una solución de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX) (5,55 g, 10,4

mmol) en tolueno (20 mL) fue agregada a una solución agitada de metil 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato (N-XXVIII) (4,90 g, 12,5 mmol), N-XantPhos (0,576 g, 1,04 mmol), Pd_2dba_3 (0,478 g, 0,52 mmol) y K_3PO_4 (6,65 g, 31,3 mmol) en tolueno (30 mL) y agua (10 mL) a 100°C y se continuó agitando a 100°C durante 16h. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc y agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,7 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 616,6 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R = 1,59 min.

Paso 2: Ácido 2-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoico y ácido 2-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoico

A RT se agregó hidróxido de sodio (10,6 mL, 21,2 mmol, 2N en agua) a una solución agitada de una mezcla de metil 2-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato y metil 2-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoato (1,7 g, 2,11 mmol) en THF (12 mL) y MeOH (12 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1h, luego a 45°C durante 16h. Se evaporaron THF y MeOH. La fase acuosa resultante fue acidificada con 2N HCl a pH 3 y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener una mezcla de los productos del título (1,67 g). UPLC-MS 1: m/z 602,6 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R = 1,44 min, 1,45 min, 1,46 min y 1,47 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A RT se agregó DIPEA (1,592 mL, 9,11 mmol) a una suspensión agitada de una mezcla de ácido 2-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoico y ácido 2-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzoico (1,6 g, 2,28 mmol), metilamina clorhidrato (0,769 g, 11,4 mmol) y TBTU (1,097 g, 3,42 mmol) en DMF (25 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc y agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los

extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,62 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 715,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 min, 1,46 min y 1,48 min.

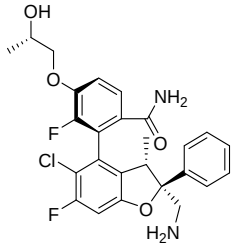
Paso 4: 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]-*N*-metilbenzamida (Ejemplo 122)

Se agregó HCl (30 mL, 120 mmol, 4N en dioxano) a una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (1,62 g, 1,42 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. La mezcla de reacción fue diluida en DCM y se agregó a una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, (7N amoníaco en MeOH)/DCM, gradiente 0% a 12% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener una espuma incolora que fue adicionalmente purificada mediante HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, eluyente A: H_2O+7,3mM NH_4OH, eluyente B: ACN, gradiente: 15% B durante 4 min, luego 15 a 45% B en 40 min retención 3 min, flujo 40 mL/ min). La liofilización de las fracciones de producto dio como resultado los diaestereoisómeros separados como polvos incoloros.

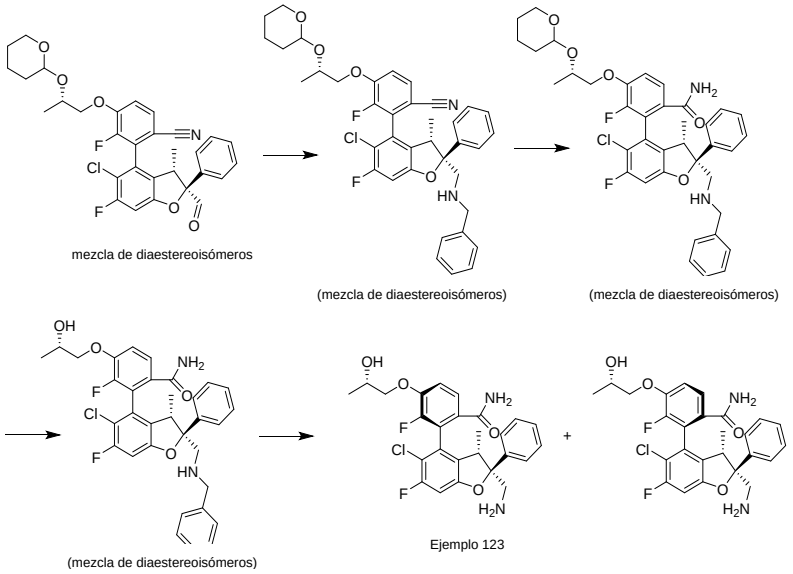
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]-*N*-metilbenzamida (Ejemplo 122) (604 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,12 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida (60 mg): UPLC-MS 1: m/z 531,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min.

Ejemplo 123: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 123:



Paso 1: 2-((2S,3S,4S)-2-((Bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-2-((Bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo

A una solución agitada de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-formil-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (producto del paso 1 en la síntesis alternativa del Ejemplo 114a) (200 mg, 0,35 mmol) y bencilamina (113 mg, 1,06 mmol) en DCE (5 mL) se agregó ácido acético (0,030 mL, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 30 min. Luego de enfriar a RT, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0,70 mmol) y la agitación a 80°C continuó durante 2 h. Se agregó DCM seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 0% a 50% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (178 mg). UPLC MS 1: m/z 659,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,21 min y 1,23 min.

Paso 2: 2-((2S,3S,4S)-2-((Bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida

A una solución agitada de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo y 2-((2S,3S,4R)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (178 mg, 0,21 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (17,62 mg, 0,041 mmol) y los reactivos fueron agitados a 80°C durante 1 h. Se agregaron EtOAc y agua. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/Hep, gradiente: 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (130 mg). UPLC MS 1: m/z 677,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,00 min, 1,02 min, 1,03 min y 1,05 min (cada diastereoisómero se divide en 2 picos en UPLC debido al grupo THP racémico).

Paso 3: 2-((2S,3S,4S)-2-((Bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida

A 0°C se agregó HCl (4 mL, 16,0 mmol, 4 M en dioxano) a una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzamida (130 mg, 0,15 mmol) y la agitación a 0°C continuó durante 15 min. Se agregó DCM seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente: 0% a 8% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener una mezcla de los compuestos del título (90 mg). UPLC MS 1: m/z 593,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,76 min y 0,80 min.

Paso 4: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (Ejemplo 123)

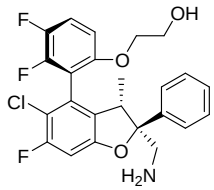
A RT se agregó Pd/C (10 mg, 0,094 mmol, 10 % en peso) a una solución agitada de una mezcla de 2-((2S,3S,4S)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida y 2-((2S,3S,4R)-2-((bencilamino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (90

mg, 0,14 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de H_2 durante 2,5 h a RT. La mezcla de reacción fue filtrada por Celite y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/(7N amoníaco en MeOH), gradiente: 0% a 12% (7N amoníaco en MeOH)) seguida por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+ 7,3 mM NH_4OH, B:ACN, Gradiente: 10% a 50% B en 20 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min). Se evaporó el acetonitrilo de las fracciones del producto y la fase acuosa resultante fue extraída con DCM; los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener los diaestereoisómeros separados.

2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (Ejemplo 123) (10 mg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 3H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 1,38 - 1,01 (m, 5H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 503,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,68 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida: UPLC MS 1: m/z 503,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,59 min.

<u>Ejemplo 124:</u> 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol



<u>Paso 1:</u> Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(2,3-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato

Una mezcla de terc-butil (((2*S*,3*S*)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XVI) (300 mg, 0,58 mmol), 2-(2-bromo-3,4-difluorofenoxi)etanol (N-II) (161 mg, 0,64 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (76 mg, 0,12 mmol) y K_3PO_4 (369 mg, 1,74 mmol) en dioxano (4,3 mL) y H_2O (1,4 mL) fue agitada bajo Ar a 100°C durante 30 min. Luego de enfriar a RT la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de $NaHCO_3$, secados (cartucho separador de fases) y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 70% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (112 mg).

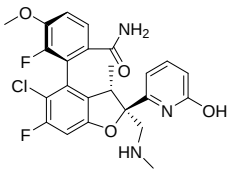
Paso 2: 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol

El compuesto del título (6,5 mg) se obtuvo usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22, paso 5 y los diaestereoisómeros fueron separados mediante HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Eluyente A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradiente: 10% durante 4 min, luego 10 a 60% B en 20 min retención 3 min, Flujo 40 mL/ min).

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol (Ejemplo 124) (112 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,30 (m, 6H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 3H), 2 protones ocultos bajo pico de H_2O, 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 464,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,89 min.

Otro diaestereómero 2-(2-((2S,3S,4R)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4-difluorofenoxi)etan-1-ol: UPLC MS 1: m/z 464,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,80 min.

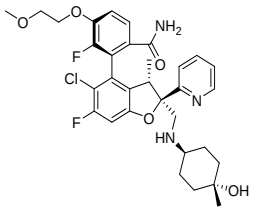
Ejemplo 125: 2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-metil-2-((metilamino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que la síntesis alternativa del Ejemplo 114a a partir de los intermedios ((2S,3S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (C-XIX) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV). La aminación reductiva del intermedio aldehído con metilamina clorhidrato fue ejecutada según lo descripto para el Ejemplo 122 y la metilamina se mantuvo sin proteger. El grupo protector bencilo se escindió en el último paso. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,29 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,35 – 6,00 (br, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

Los diaestereoisómeros fueron separados antes de la desprotección de bencilo: 2-((2R,3S,4S)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 580,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min; 2-((2R,3S,4R)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 580,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min.

Ejemplo 126: 2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi) benzamida

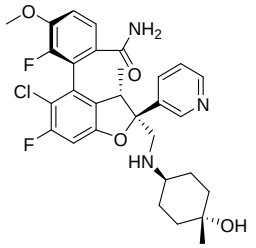


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a, a partir de (trans)-4-((((2R,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C-XX) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX) por acoplamiento de Suzuki seguido por hidrólisis de nitrilo en la correspondiente amida y separación de los diaestereoisómeros.

2-((2R,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzamida (Ejemplo 126): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,55-8,53 (m, 1H), 7,75 (td, J= 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,19-6,99 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,69-0,82 (m, 15H). UPLC-MS 1: m/z 616,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Otro diaestereómero 2-((2R,3S,4R)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzamida: UPLC-MS 1: m/z 616,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Ejemplo 127: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



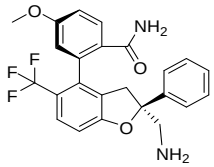
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de (trans)-4-((((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-(piridin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C-XXI) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) por acoplamiento de Suzuki seguido por hidrólisis de nitrilo en la correspondiente amida y separación de los diaestereoisómeros.

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 127)**:** ^{1}H RMN

(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (s br, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 1H), 1,64 – 1,59 (m, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 1,09 – 0,97 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 572,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 572,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min.

Ejemplo 128: 2-((2S,4R)-2-(Aminometil)-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-metoxibenzamida

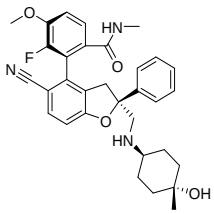


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a comenzando a partir de terc-butil (S)-((2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXII) y 2-bromo-4-metoxibenzonitrilo.

2-((2S,4R)-2-(Aminometil)-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-metoxibenzamida (Ejemplo 128): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s br, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 3H), 6,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 1,36 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 443,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min.

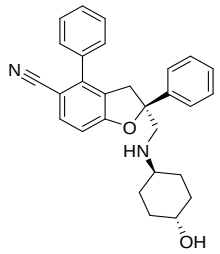
Otro diaestereómero 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-2-fenil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 443,2 [M+H]+, t_R = 0,69.

Ejemplo 129: 2-((2S,4R)-5-Ciano-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida



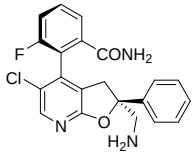
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 121 a partir de (S)-2-(hidroximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIII) y metil 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzoato (N-XXVI). UPLC-MS 1: m/z 544,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. De acuerdo con UPLC-MS el otro diaestereoisómero no se formó.

Ejemplo 130: (S)-2-((((trans)-4-Hidroxiciclohexil)amino)metil)-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo



Se agregó aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (22,9 mg, 0,028 mmol) a una solución agitada de (S)-4-bromo-2-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (C-XXIV) (120 mg, 0,281 mmol), ácido fenilborónico (51,4 mg, 0,421 mmol) y K_3PO_4 (238 mg, 1,123 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título (103 mg) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 7H), 7,38 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,17 – 2,87 (m, 3H), 2,65 – 2,43 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,83 – 1,58 (m, 4H), 1,12 – 0,84 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 425,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Ejemplo 131: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-4-il)-3-fluorobenzamida

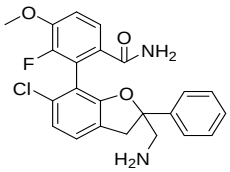


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil (S)-((4-bromo-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato (C-XXV) y 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. En el acoplamiento de Suzuki se usó SPhos-Pd-G2. Los diaestereoisómeros racémicos fueron separados luego de la hidrólisis del nitrilo en la amida por SFC (Reprospher PEI 250x30 mm, 5 µm, CO_2/MeOH 15% a 25% en 10 min, velocidad de flujo: 30 mL/ min): terc-butil (((2S,4S)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato: UPLC-MS 1 *m/z* 498,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,09 min y terc-butil (((2S,4R)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato: UPLC-MS 1 *m/z* 498,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 min.

Terc-butil (((2S,4S)-4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-2-il)metil)carbamato fue sometido a desprotección de Boc para obtener el compuesto del título.

2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 131): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 - 7,26 (m, 9H), 3,58 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H). UPLC-MS 1 *m/z* 398,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Ejemplo 132: 2-(2-(Aminometil)-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



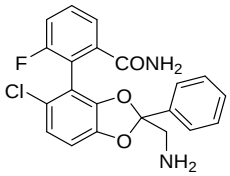
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil ((6-cloro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)carbamato (C-XXVI) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV).

Luego de la desprotección de Boc final los diaestereoisómeros racémicos primero fueron separados mediante HPLC preparativa (SunFire RP18 30x100 mm, disolvente: ACN/agua): diaestereoisómero racémico 1: UPLC-MS 1: t_R = 0,81 min, diaestereoisómero racémico 2: UPLC-MS 1: t_R = 0,63 min. El diaestereoisómero racémico 1 fue sometido a HPLC quiral (Chiralpak AS-H 250x20 mm 5µm, heptano/EtOH 6:4 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 10 mL/ min) para obtener ambos enantiómeros en un exceso enantiomérico de >97%.

2-(2-(Aminometil)-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida con configuración absoluta desconocida (Ejemplo 132): HPLC Quiral (Chiralpak AS-H 250x4,6 mm 5µm, heptano/EtOH 6:4 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 8,11 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s br, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 7H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,78 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 434,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Otro enantiómero 2-(2-(aminometil)-6-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida con configuración absoluta desconocida: HPLC Quiral (Chiralpak AS-H 250x4,6 mm 5µm, heptano/EtOH 6:4 + 0,1% DEA, velocidad de flujo: 1 mL/ min) t_R = 14,17 min.

Ejemplo 133: 2-(2-(Aminometil)-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-3-fluorobenzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil ((4-bromo-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato (C-XXVII) y 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. En el acoplamiento de Suzuki se usó SPhos-Pd-G2. Los diaestereoisómeros racémicos terc-butil ((5-cloro-4-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-

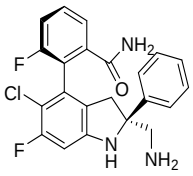
fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato fueron separados luego del acoplamiento de Suzuki por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc; gradiente 0% a 30% EtOAc). Diaestereoisómero racémico 1: ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 - 7,72 (m, 3H), 7,59 - 7,34 (m, 4H), 7,23 – 7,03 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,29 min. Diaestereoisómero racémico 2: ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 - 7,71 (m, 3H), 7,57 - 7,37 (m, 4H), 7,13 (td, *J* = 17,4, 7,4 Hz, 3H), 3,65 (qd, *J* = 15,1, 6,5 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min. El diaestereoisómero racémico 2 fue convertido en la correspondiente amida y los enantiómeros de terc-butil ((4-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-5-cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-2-il)metil)carbamato fueron separados mediante HPLC quiral (Chiralcel OD-H 250x20 mm 5µm, heptano/EtOH/MeOH 90:5:5, velocidad de flujo: 10 mL/ min):

Enantiómero 1: HPLC Quiral (Chiralcel OD-3 100x2 mm 3µm, heptano/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, velocidad de flujo: 0,42 mL/ min) t_R = 2,37 min

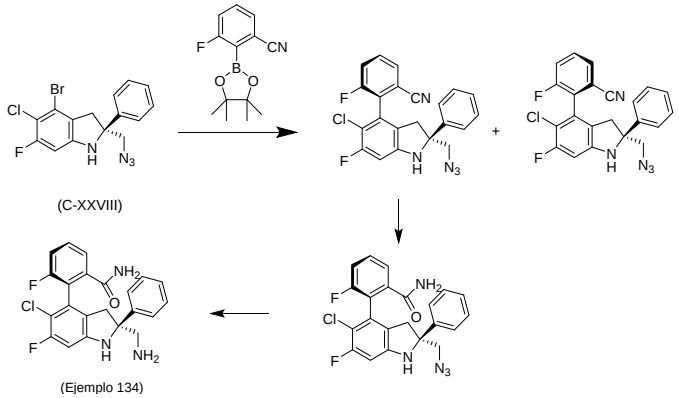
Enantiómero 2: HPLC Quiral (Chiralcel OD-3 100x2 mm 3µm, heptano/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, velocidad de flujo: 0,42 mL/ min) t_R = 4,67 min

El enantiómero 1 fue sometido a desprotección de Boc para obtener el compuesto del título con configuración absoluta desconocida. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,36 (m, 9H), 6,94 (qd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 2H). UPLC-MS *m/z* 399,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min. HPLC Quiral: (CHIRALPAK IA; heptano/DCM/EtOH 65:30:5, flujo: 1 mL/minuto) t_R = 11,2 min, >99% ee.

Ejemplo 134: 2-((2S,4S)-2-(aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 134:



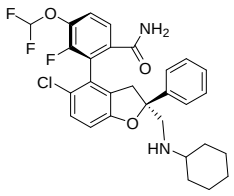
Paso 1: 2-((2S,4S)-2-(Azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo, y 2-((2S,4R)-2-(azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo

Una mezcla de (S)-2-(azidometil)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolina (C-XXVIII) (645 mg, 1,69 mmol), 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (CAS 62741-47-5)

(590 mg, 2,388 mmol), K_3PO_4 (3,4 mL, 5,10 mmol, 1,5 M en agua) y catalizador SPhos Pd G2 (140 mg, 0,194 mmol), suspendida en THF (10 mL), fue purgada con Ar, luego agitada durante 6 h a 90ºC. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc. La capa acuosa fue retro extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron lavadas con y solución salina, combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAC 5% a 22% EtOAc) para obtener los diaestereoisómeros separados:
2-((2S,4S)-2-(azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo (156 mg): UPLC-MS 1: m/z 422,1/424,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 min.
2-((2S,4R)-2-(azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo (217 mg) : UPLC-MS 1: m/z 422,2/424,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 min.
Paso 2: 2-((2S,4S)-2-(Azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzamida
El compuesto del título (105 mg) fue obtenido a partir de 2-((2S,4S)-2-(azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 2. UPLC-MS 1: m/z 440,1/442,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,11 min.
Paso 3: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 134)
A una solución agitada de 2-((2S,4S)-2-(azidometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenilindolin-4-il)-3-fluorobenzamida (100 mg, 0,227 mmol) en THF (5 mL), enfriada a 0ºC, se agregó trimetilfosfina (0,4 mL, 0,364 mmol, 1 M en THF) seguida por agua (0,1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1,5 h. Se agregó una solución de 5% $NaHCO_3$, y la mezcla fue extraída con EtOAc. La fase orgánica fue lavada dos veces con solución salina. Las capas acuosas fueron retro extraídas con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 20% MeOH) para obtener el compuesto del título (80 mg). UPLC-MS 1: m/z 414,2/416,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,12 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 16,2, 1,9 Hz, 1H). La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 134 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

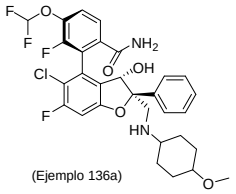
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga a los ejemplos anteriores:

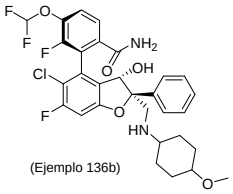
Ejemplo 135: 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((ciclohexilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



UPLC-MS 1: m/z 545,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 min.

Ejemplo 136a y Ejemplo 136b: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((cis)-4-metoxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida y 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-((((trans)-4-metoxiciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida


(Ejemplo 136a)

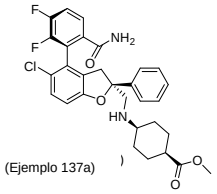

(Ejemplo 136b)

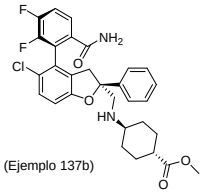
Ejemplo 136a y 136b tienen configuración cis y trans en el anillo de ciclohexilo, respectivamente. No se determinó la estereoquímica absoluta en el anillo de ciclohexilo para los ejemplos respectivos.

Ejemplo 136a: UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min.

Ejemplo 136b: UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 min.

Ejemplo 137a y Ejemplo 137b: Metil (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2,3-difluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxilato (Ejemplo 137a) y metil (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2,3-difluorofenil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxilato (Ejemplo 137b)

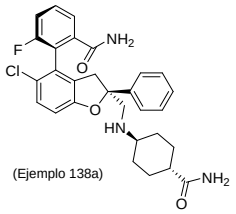

(Ejemplo 137a)

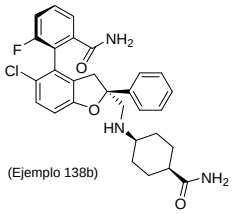

(Ejemplo 137b)

Ejemplo 137a: UPLC-MS 1: m/z 555,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,99 min.

Ejemplo 137b: UPLC-MS 1: m/z 555,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 min.

Ejemplo 138a y Ejemplo 138b: 2-((2S,4S)-2-((((Trans)-4-carbamoilciclohexil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 138a) y 2-((2S,4S)-2-((((cis)-4-carbamoilciclohexil)amino)metil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 138b)

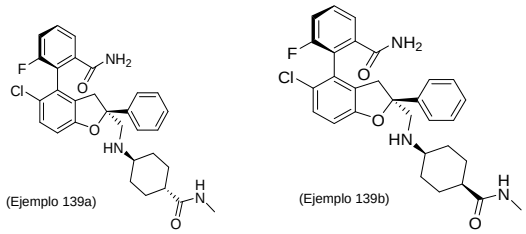

(Ejemplo 138a)


(Ejemplo 138b)

Ejemplo 138a: UPLC-MS 1: m/z 522,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min.

Ejemplo 138b: UPLC-MS 1: m/z 522,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

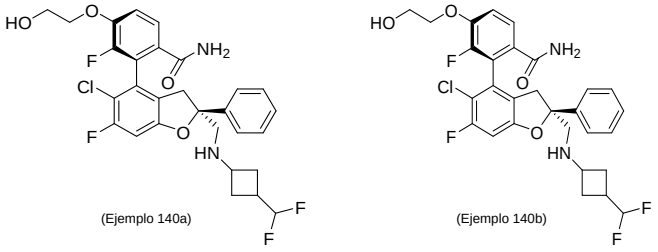
Ejemplo 139a y Ejemplo 139b: 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 139a) y 2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((cis)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluorobenzamida (Ejemplo 139b)



Ejemplo 139a: UPLC-MS 1: m/z 536,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min.

Ejemplo 139b: UPLC-MS 1: m/z 536,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 min.

Ejemplo 140a y Ejemplo 140b: 2-((2S,4S)-5-Cloro-2-((((cis)-3-(difluorometil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida y 2-((2S,4S)-5-cloro-2-((((trans)-3-(difluorometil)ciclobutil)amino)metil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida

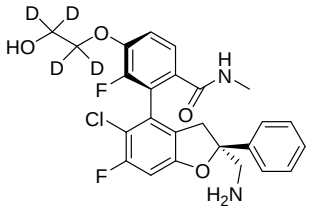


El Ejemplo 140a y 140b tienen configuración cis- y trans- en el anillo de ciclobutilo, respectivamente. No se determinó la estereoquímica absoluta en el anillo de ciclobutilo para los ejemplos respectivos..

Ejemplo 140a: UPLC-MS 1: m/z 579,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min.

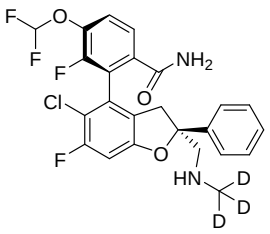
Ejemplo 140b: UPLC-MS 1: m/z 579,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Ejemplo 141: 2-((2S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)-N-metilbenzamida



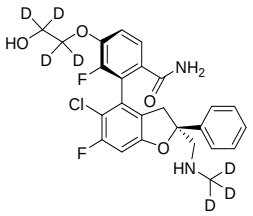
UPLC-MS 1: m/z 493,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Ejemplo 142: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((metil-d3)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida



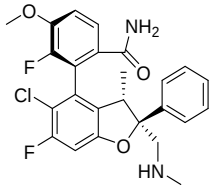
UPLC-MS 1: m/z 498,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 min.

Ejemplo 143: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(((metil-d3)amino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzamida

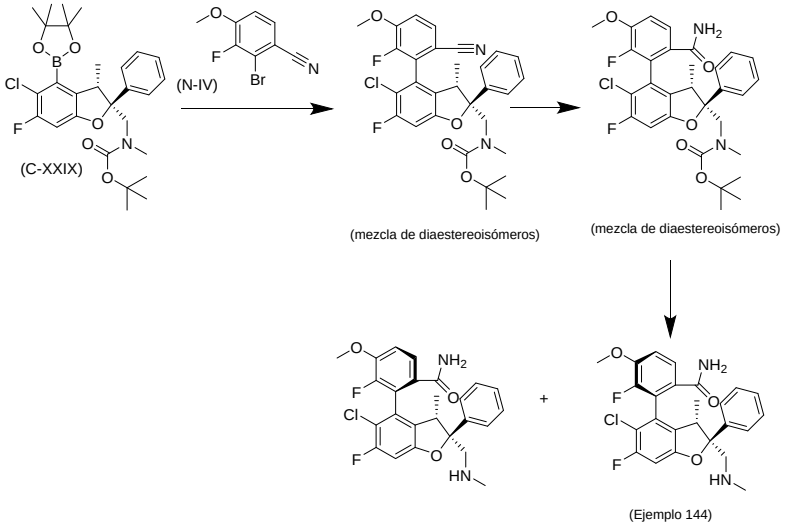


UPLC-MS 1: m/z 496,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min

Ejemplo 144: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 144:



Paso 1: Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una solución de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX) (30 g, 46,3 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (12,77 g, 55,5 mmol), N-XantPhos (2,55 g, 4,63 mmol), Pd_2dba_3 (2,12 g, 2,31 mmol) y K_3PO_4 (29,5 g, 139 mmol) en tolueno (100 mL) y agua (40 mL) a 100°C. Luego de agitar a 100°C durante 3 d la mezcla cruda fue diluida en agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 60% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (12,86 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 499,2 $[M+2H-tBu]^+$, t_R = 1,42 min y 1,44 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (12,86 g, 22,94 mmol) en EtOH (150 mL) y agua (50 mL) se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (CAS 173416-05-2) (0,985 g, 2,29 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 h. La mezcla cruda fue concentrada, luego diluida en EtOAc y agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. Los productos crudos fueron purificados por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (12,5 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H-BOC]^+$, t_R = 1,25 min y 1,27 min.

Paso 3: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 144)

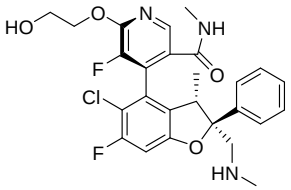
A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (12,5 g, 21,81 mmol) en DCM (120 mL) se agregó TFA (60 mL, 779 mmol) a RT. Luego de 30 min, la reacción estaba completa y la mezcla de reacción fue lentamente agregada a una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash

(sílice, (7N amoníaco en MeOH)/DCM, gradiente 0% a 8% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener los diaestereoisómeros separados como espumas incoloras.

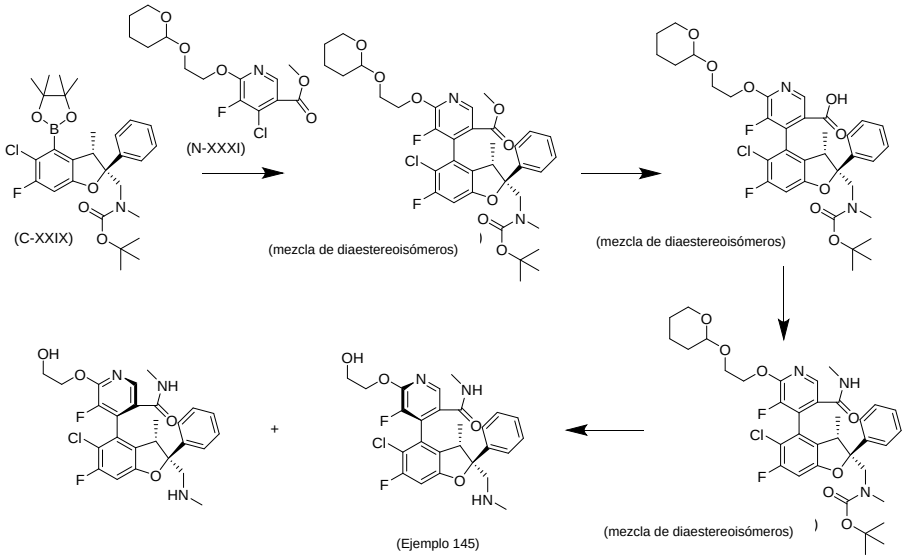
2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida o (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 144) (4,82 g) ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,22 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (s br, 1H), 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 144 unida al sitio de unión de YAP de TEAD4.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (4,37 g): UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min.

<u>Ejemplo 145:</u> 4-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 145:



<u>Paso 1:</u> Metil 4-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y

metil 4-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato

Una solución de terc-butil (((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXIX) (3,667 g, 5,86 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó a una solución agitada de metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) (2,347 g, 7,03 mmol), N-XantPhos (0,323 g, 0,586 mmol), Pd_2dba_3 (0,268 g, 0,29 mmol) y K_3PO_4 (3,73 g, 17,58 mmol) en tolueno (15 mL) y agua (5 mL) a 100°C y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida en agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,7 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 703,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,52 min.

Paso 2: Ácido 4-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico

A una solución agitada de una mezcla de metil 4-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-((2S,3S,4R)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (1,7 g, 2,03 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) se agregó hidróxido de sodio (10 mL, 20,0 mmol, 2N en agua) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min, luego a 50°C durante 1 h. Se evaporaron THF y MeOH y la fase acuosa resultante fue acidificada a pH 3-4 con 2 N HCl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,49 g) como una espuma amarilla. UPLC-MS 1: m/z 689,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 min y 1,39 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y Terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A una suspensión agitada de una mezcla de ácido 4-((2S,3S,4S)-2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,3S,4R)-2-(((terc-

butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico (1,489 g, 1,75 mmol), metilamina clorhidrato (0,591 g, 8,75 mmol) y TBTU (0,843 g, 2,63 mmol) en DMF (12 mL) se agregó DIPEA (1,22 mL, 7,0 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida en agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptano, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,5 g) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 702,8 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 min y 1,44 min.

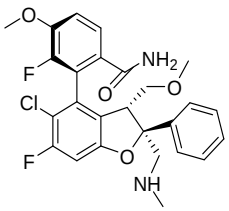
Paso 4: 4-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 145)

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (1,5 g, 1,47 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (10 mL, 130 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue agregada a una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. Los productos crudos fueron purificados por cromatografía flash (sílice, (7N amoníaco en MeOH)/DCM, gradiente 0% a 10% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener una espuma incolora que fue adicionalmente purificada mediante HPLC preparativa (XBridge-C18 5µm, 50 x 250mm), eluyente A: H_2O + 0,1% TFA, eluyente B: CH_3CN, gradiente: 11% a 31% B en 21 min, flujo: 100 mL/ min). Las fracciones recolectadas fueron basificadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, el acetonitrilo fue evaporado y las fases acuosas resultantes fueron extraídas con DCM, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener los diaestereoisómeros separados como sólidos incoloros.

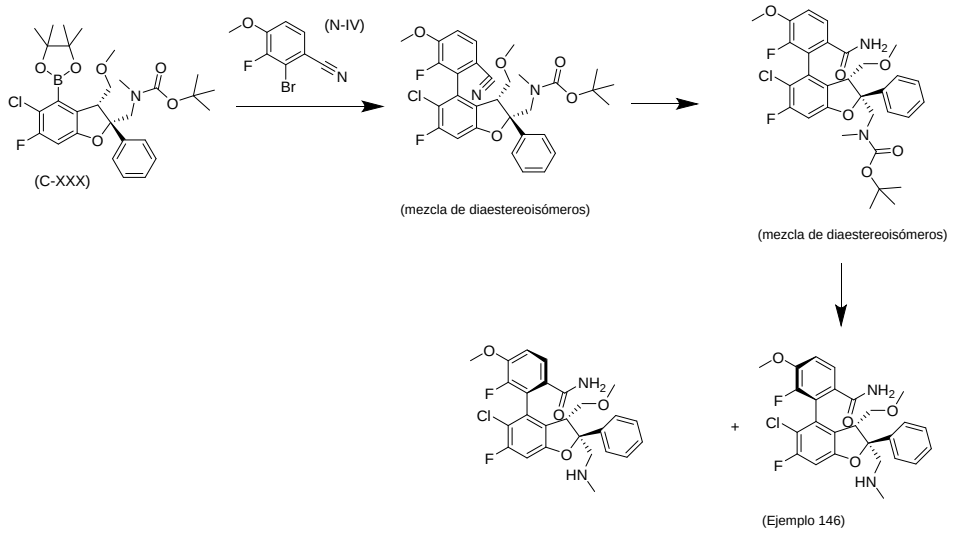
4-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-3-metil-2-[(metilamino)metil]-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 145) (394 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 2H), 3,74 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,66 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 518,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Otro diaestereómero 4-((2S,3S,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida (30 mg): UPLC-MS 1: m/z 518,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

<u>Ejemplo 146:</u> 2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 146:



<u>Paso 1:</u> Terc-butil (((2S,3R,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una solución de terc-butil (((2S,3R)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXX) (1,074 g, 1,53 mmol) en tolueno (6 mL) fue agregada a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (0,422 g, 1,84 mmol), N-XantPhos (0,084 g, 0,153 mmol), Pd_2dba_3 (0,070 g, 0,076 mmol) y K_3PO_4 (0,974 g, 4,59 mmol) en tolueno (9 mL) y agua (3 mL) a 105°C y la mezcla de reacción fue agitada a 105°C durante 6,5 h. La mezcla cruda fue diluida en EtOAc y agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (620 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 585,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3R,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (620 mg, 1,04 mmol) en EtOH (6 mL) y agua (2 mL) se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (CAS 173416-05-2) (89 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 85°C durante 1,5 h. La mezcla cruda fue diluida en EtOAc y agua y extraída con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con solución salina, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. El residuo fue diluido en MeOH y pasado por un cartucho PL-thiol MP Resin (Agilent, StratoSpheres SPE) para eliminar las trazas metálicas. La concentración dio como resultado un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (600 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 603,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 min.

Paso 3: 2-((2S,3R,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 146)

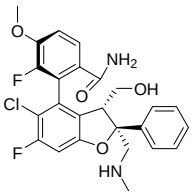
A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (600 mg, 0,995 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL, 38,9 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue agregada a una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída con DCM, los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, (7N DCM/amoníaco en MeOH), gradiente 0% a 10% (7N amoníaco en MeOH)) para obtener una espuma incolora que fue adicionalmente purificada mediante HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Eluyente A: H_2O+ 7,3 mM NH_4OH, B:ACN, Gradiente: 15% a 60% B en 25 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min). Las fracciones recolectadas fueron basificadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, se evaporó el acetonitrilo y las fases acuosas resultantes fueron extraídas con DCM. Los extractos orgánicos fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener los diaestereoisómeros separados como polvos incoloros.

2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 146) (211 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 7,12

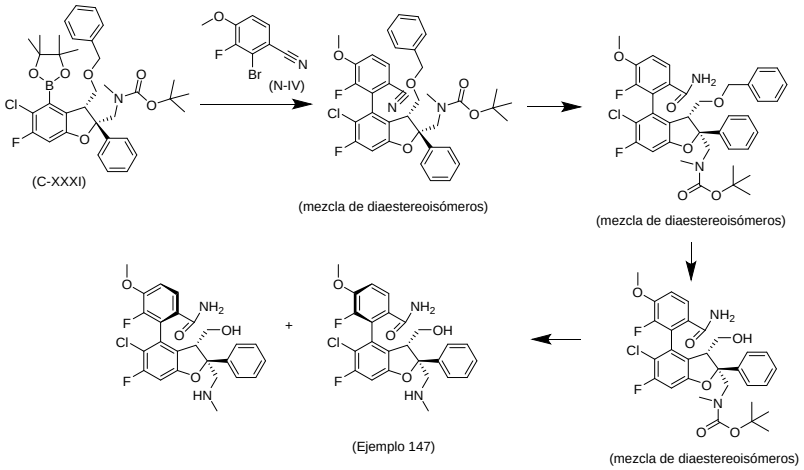
(d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 10,6, 8,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,43 - 0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 503,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3R,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (140 mg): UPLC-MS 1: m/z 503,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min.

<u>Ejemplo 147:</u> 2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 147:



<u>Paso 1:</u> Terc-butil (((2S,3R,4S)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y Terc-butil (((2S,3R,4R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

Una solución de terc-butil (((2S,3R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (C-XXXI) (745 mg, 0,841 mmol) en tolueno (6 mL) se agregó a una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (387 mg, 1,682 mmol), N-XantPhos (CAS 261733-18-0) (46,4 mg, 0,084 mmol), Pd_2dba_3 (38,5 mg, 0,042 mmol) y K_3PO_4 (714 mg, 3,36 mmol) en tolueno (9 mL) y agua (3 mL) a 105°C y la mezcla de reacción fue agitada a 105°C durante 6 h. La mezcla de reacción fue diluida en agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 0% a 50% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (380 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 661,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,51 min y 1,52 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3R,4S)-3-((benciloxi)metil)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-3-((benciloxi)metil)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3R,4S)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-3-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (380 mg, 0,55 mmol) en EtOH (6 mL) y agua (2 mL) se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (CAS 173416-05-2) (47,4 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 85°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue diluida en agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue diluido en MeOH y pasado por un cartucho PL-thiol MP Resin (Agilent, StratoSpheres SPE) para eliminar las trazas metálicas. La concentración dio como resultado un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 50% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (370 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 679,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,33 min y 1,36 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y Terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3R,4S)-3-((benciloxi)metil)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-3-((benciloxi)metil)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (370 mg, 0,54 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Pd-C (50 mg, 0,470 mmol, 10 % en peso) a RT y la mezcla de reacción fue agitada bajo presión atmosférica de H_2 durante 2 h a RT. Se agregó más Pd-C (50 mg, 0,470 mmol, 10 % en peso) y la agitación bajo presión atmosférica de H_2 a RT continuó durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Hyflo y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente 50% a 100% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (298 mg) como una espuma incolora. UPLC-MS 1: m/z 589,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,14 min y 1,22 min.

Paso 4: 2-((2S,3R,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 147)

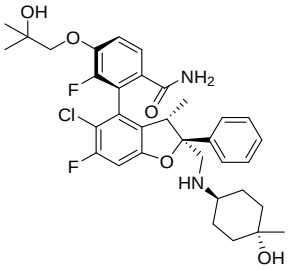
A una solución agitada de una mezcla de terc-butil (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato y terc-butil (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-cloro-

6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)(metil)carbamato (298 mg, 0,506 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (2 mL, 26,0 mmol) a RT y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue agregada a una solución saturada de $NaHCO_3$. y extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Eluyente A: H_2O+ 7,3 mM NH_4OH, B:ACN, Gradiente: 15% a 60% B en 25 min retención 1 min, Flujo 40 mL/ min). El acetonitrilo de las fracciones recolectadas fue evaporado y las fases acuosas resultantes fueron extraídas con DCM. Los extractos orgánicos fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados para obtener los diaestereoisómeros separados.

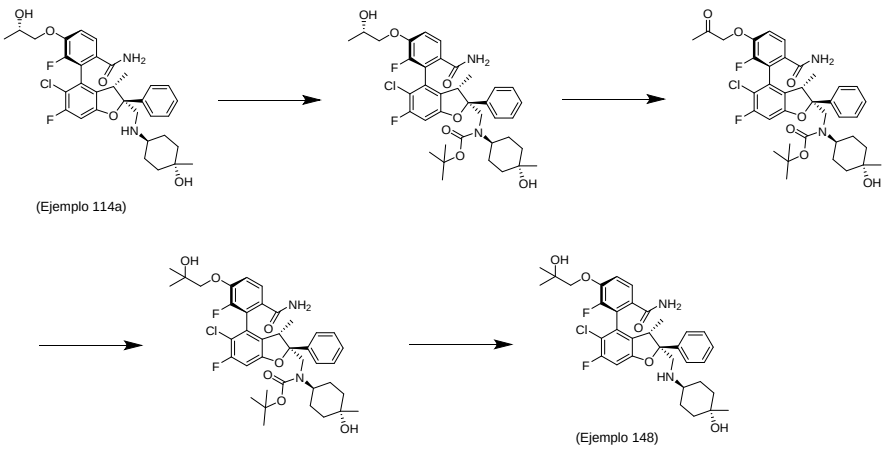
2-((2S,3R,4S)-5-Cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 147) (131 mg): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 5H), 7,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,38 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 489,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min

Otro diaestereómero 2-((2S,3R,4R)-5-cloro-6-fluoro-3-(hidroximetil)-2-((metilamino)metil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (63 mg): UPLC-MS 1: m/z 489,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 min.

<u>Ejemplo 148:</u> 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 148:



(Ejemplo 114a)

(Ejemplo 148)

Paso 1: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato

2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida o (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]-3-fluoro-4-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]benzamida (Ejemplo 114a) (2000 mg, 3,25 mmol) fue disuelto en THF (50 mL) y agua (10 mL). Boc_2O (1,06 g, 4,99 mmol) y se agregaron 4 M de solución de NaOH (2,5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 5 d. La mezcla de reacción fue diluida con TBME y lavada con agua y solución salina. Las fases acuosas fueron lavadas con TBME. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas. El producto crudo fue disuelto en MeOH (30 mL) y agitado con K_2CO_3 (2 g) a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada y redisuelta en EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre $MgSO_4$ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 2% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (2000 mg) como un polvo incoloro. UPLC-MS 3: m/z 715,2 $[M+H]^+$; t_R = 1,10 min.

Paso 2: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-Carbamoil-2-fluoro-3-(2-oxopropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato

A una solución de terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato (1750 mg, 2,447 mmol) en DCM (50 mL) se agregó a 0°C periodinano de Dess-Martin (1090 mg, 2,57 mmol) en porciones. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con una solución al 10% de $Na_2S_2O_3$ seguida por una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 2% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (1350 mg) como un polvo beige. UPLC-MS 3: m/z 713,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,10 min.

Paso 3: Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato

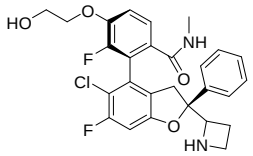
Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-oxopropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato (100 mg, 0,140 mmol) fue disuelto en THF (3 mL) y enfriado a -20°C bajo una atmósfera de N_2. Se agregó MeMgBr (0,280 mL, 0,840 mmol, 3 M en Et_2O) por goteo. La solución fue agitada a -20°C durante 60 min, luego apagada con una solución al 10% de NH_4Cl. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron combinadas, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH,

gradiente: 1% a 6% MeOH) para obtener el compuesto del título (25 mg) como un sólido incoloro. UPLC-MS 3: m/z 729,2 $[M+H]^+$; t_R = 1,13 min.

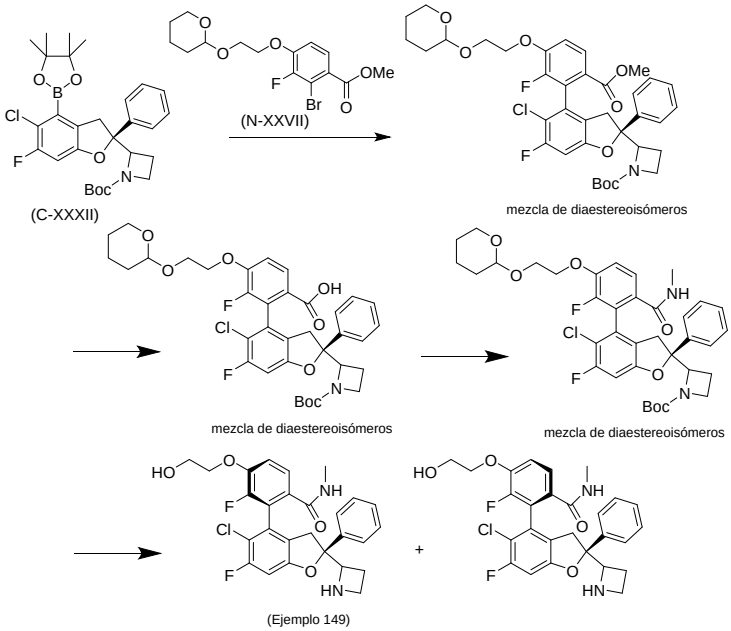
Paso 4: 2-((2S,3S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-((((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino) metil)-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida (Ejemplo 148)

Terc-butil (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato (25 mg, 0,034 mmol) fue disuelto en HCl (0,4 mL, 4 M en dioxano). La solución fue agitada a RT durante 2,5 h y luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas. El producto crudo fue recristalizado a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto del título (19,5 mg) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s br, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,21 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,26 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,08 (s br, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 2H), 1,37 – 1,27 (m, 2H), 1,26 – 1,11 (m, 8H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 630,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Ejemplo 149: 2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 149:



Paso 1: Terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metoxicarbonil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato y terc-butil 2-

((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metoxicarbonil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato

A RT, una mezcla de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (XXXII) (220 mg, 0,415 mmol), metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato (N-XXVII) (235 mg, 0,623 mmol) y trifosfato de potasio (264 mg, 1,25 mmol) suspendida en tolueno (4 mL) y agua (0,8 mL) fue desgasificada con Ar. Se agregaron N-Xantphos (22,9 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 12 h. Luego de enfriar a RT la mezcla de reacción fue particionada entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 30% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (165 mg). UPLC-MS 1: m/z 700,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,50 min.

Paso 2: Ácido 2-((2S,4S)-2-(1-(Terc-butoxicarbonil)azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico

A RT, a una solución agitada de una mezcla de terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metoxicarbonil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metoxicarbonil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (160 mg, 0,229 mmol) en MeOH (1,9 mL) y THF (0,95 mL) se agregó 4 M de NaOH acuoso (0,57 mL, 2,29 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 40°C durante 5 h. Luego de enfriar a RT, se agregó agua y el pH se ajustó a ~2 con 2 N de HCl. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 684,1/686,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,37 y 1,39 min.

Paso 3: Terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato

A RT, a una solución agitada de una mezcla de ácido 2-((2S,4S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico (120 mg, 0,175 mmol) en DMF (1,4 mL) se agregaron sucesivamente DIPEA

(0,183 mL, 1,05 mmol), metilamina clorhidrato (24 mg, 0,35 mmol) y HATU (106 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 3 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro filtradas y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (125 mg) que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 743,1/745,1 $[M+formato]^-$, t_R = 1,38 y 1,41 min.

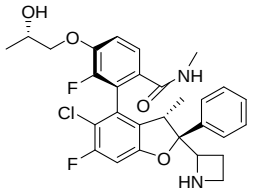
Paso 4: 2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 149) y 2-((2S,4R)-2-(azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida

A una solución agitada de una mezcla de terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-6-(metilcarbamoil)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato en DCM (5 mL) se agregó lentamente TFA (0,18 mL, 2,37 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 45 min, luego apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro filtradas y concentradas. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa y los diaestereoisómeros fueron separados:

2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 149) (6,8 mg): UPLC-MS 1: m/z 515,1 /517,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-2-(azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo) (7 mg): UPLC-MS 1: m/z 515,1 /517,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 min.

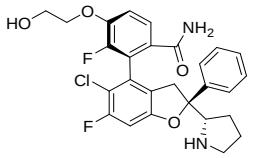
Ejemplo 150: 2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida



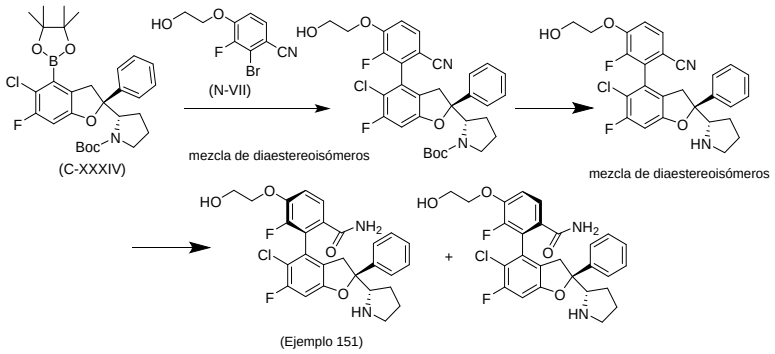
El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 149 a partir de terc-butil 2-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)azetidina-1-carboxilato (C-XXXIII) y metil (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzoato (N-XXXIII). Los diaestereoisómeros fueron separados luego de la desprotección final de Boc y THP. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,35 - 7,19 (m, 5H), 7,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,23 (q, J = 7,3

Hz, 1H), 2,94 (td, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 1,11 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 543,2 /545,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 min.

Ejemplo 151: (2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 151:



Paso 1: Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Una mezcla de los compuestos del título (961 mg) fue obtenida a partir de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (1,4 g, 2,57 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (N-VII) (0,736 g, 2,83 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 149, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 597,4/ 599,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 min.

Paso 2: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo y 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo

A RT, una mezcla de terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (961 mg, 1,60 mmol) fue tratada con HCl (4 mL, 16,1 mmol, 4 M en dioxano) durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 10% MeOH) para obtener una mezcla de los compuestos del título (288 g), como un sólido incoloro. UPLC-MS 1: m/z 497,3 /499,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 y 0,77 min.

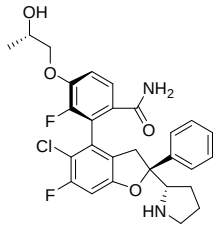
Paso 3: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 151) y 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida

Una mezcla de los compuestos del título fue obtenida a partir de una mezcla de 2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo y 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (245 mg, 0,493 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 2 seguida por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 4 a 14% MeOH) para separar los diaestereómeros.

2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 151) (107 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,37 – 7,18 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (112 mg) UPLC-MS 1: m/z 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 min.

Ejemplo 152: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida



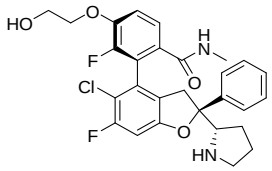
El compuesto del título (92 mg, polvo blanco) fue preparado de igual forma que el Ejemplo 151, comenzando a partir de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (600 mg, 1,103 mmol) y (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (N-XIV) (648 mg, 1,655 mmol). Los diaestereómeros fueron separados en el último paso.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (Ejemplo 152): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m,

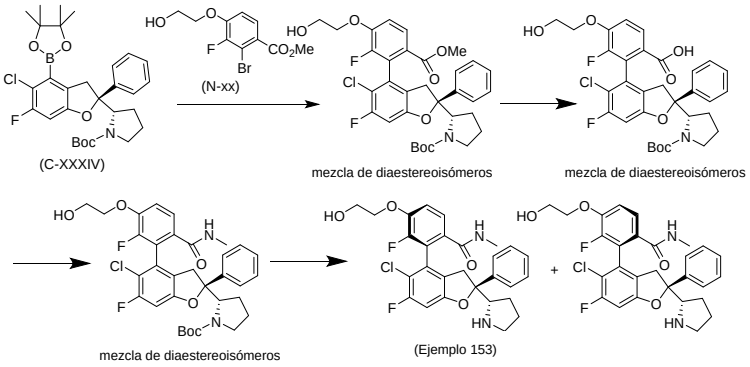
2H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 529,3/531,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida UPLC-MS 1: m/z 529,4/531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 min.

Ejemplo 153: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 153:



Paso 1: Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metoxicarbonil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metoxicarbonil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Una suspensión de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (3,73 g, 6,86 mmol), metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoato (N-XXXIV) (3,02 g, 10,29 mmol), K_3PO_4 (4,37 g, 20,6 mmol), N-Xantphos (0,378 g, 0,686 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,314 g, 0,343 mmol) en tolueno/agua (5:1, 240 mL) fue desgasificada con Ar y calentada a 100°C durante 19 h. A RT, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. Los productos crudos fueron purificados por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (3,95 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 630,6/632,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 y 1,38 min.

Paso 2 : Ácido 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoico

A RT, a una solución agitada de una mezcla de terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metoxicarbonil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metoxicarbonil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato en dioxano (15 mL) y agua (15 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (0,721 g, 30,1 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 6 h a 60°C antes de ser apagada con agua y acidificada con 1 N HCl. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (3,34 g) como un aceite marrón, que se usó directamente en el siguiente paso. UPLC-MS 1: m/z 614,5/616,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,19 y 1,20 min.

Paso 3: Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Una mezcla de los compuestos del título (2,64 g, aceite marrón) fue obtenida a partir de una mezcla de ácido 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoico y ácido 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoico (3,34 g, 5,42 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 149, paso 3. UPLC-MS 1: m/z 629,5/631,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,23 y 1,26 min.

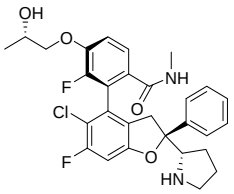
Paso 4: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 153) y 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida

Una mezcla de los compuestos del título fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-6-(metilcarbamoil)fenil)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (3,34 g, 5,42 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 22 , paso 5. Los diaestereoisómeros fueron separados por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente 1 a 14% MeOH).

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 153) (303 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,22 (m, 4H), 7,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,96 (, t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 16,0, 1,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,60 – 1,36 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 529,4/531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo) (375 mg) UPLC-MS 1: m/z 529,5/531,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 min.

Ejemplo 154: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida

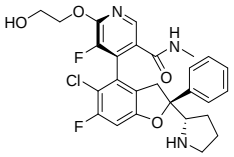


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 153, comenzando a partir de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) y metil (S)-2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)benzoato (N-XXXIII).

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 154): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,20 (m, 4H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 3H), 3,55 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 15,9 Hz, 1,7 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,9 1,5 Hz, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,69 – 2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,67 – 1,34 (m, 4H), 1,15 (d, J = 5,8 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min.

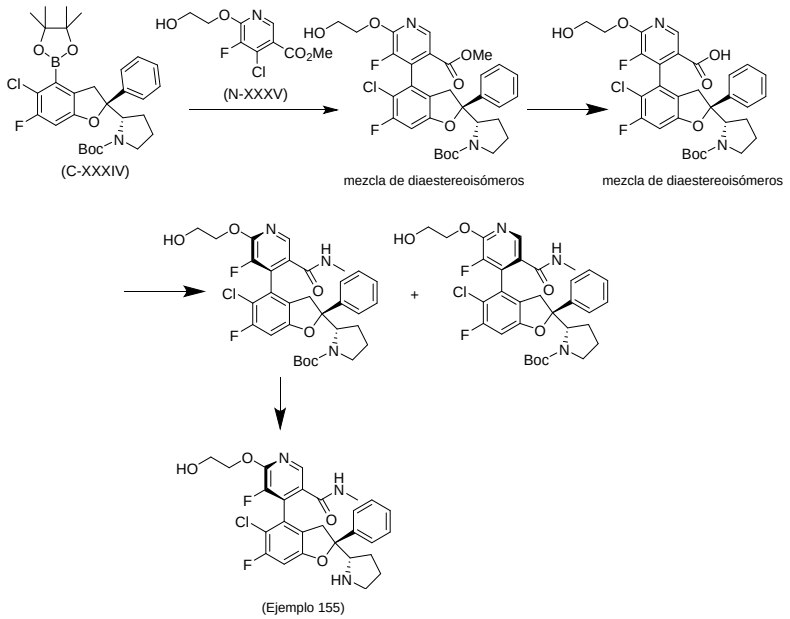
Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min.

Ejemplo 155: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida



El compuesto del título se pudo sintetizar mediante las siguientes rutas de reacción.

Esquema de Reacción 1 del Ejemplo 155:



Paso 1: Metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato

Una suspensión de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (4,16 g, 7,65 mmol), metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato (N-XXXV) (2,86 g, 11,47 mmol), K_3PO_4 (4,87 g, 22,95 mmol), N-Xantphos (0,421 g, 0,765 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,350 g, 0,382 mmol) en tolueno/agua (relación 5:1, 48 mL) fue desgasificada con Ar y calentada a 100°C durante 20 h. A RT, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. Los productos crudos fueron purificados por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,1 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS 1: m/z 631,3/633,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,39 min.

Paso 2: Ácido 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotínico

Se agregó $LiOH.H_20$ (0,55 g, 22,98 mmol) a una solución de una mezcla de metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotinato (1,45 g, 2,30 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 8 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 mL), acidificada con 1 N HCl y extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y

concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (1,52 g) como un polvo incoloro que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. UPLC-MS 1: m/z 617,3/619,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,19 y 1,20 min.

Paso 3: Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Se agregó HATU (1,5 g, 3,94 mmol) a una solución agitada de una mezcla de ácido 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)nicotínico (1,52 g, 2,46 mmol), DIPEA (2,6 mL, 14,8 mmol) y metilamina clorhidrato (0,35 g, 4,95 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0% a 80% EtOAc) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados.

Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (483 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,26 min.

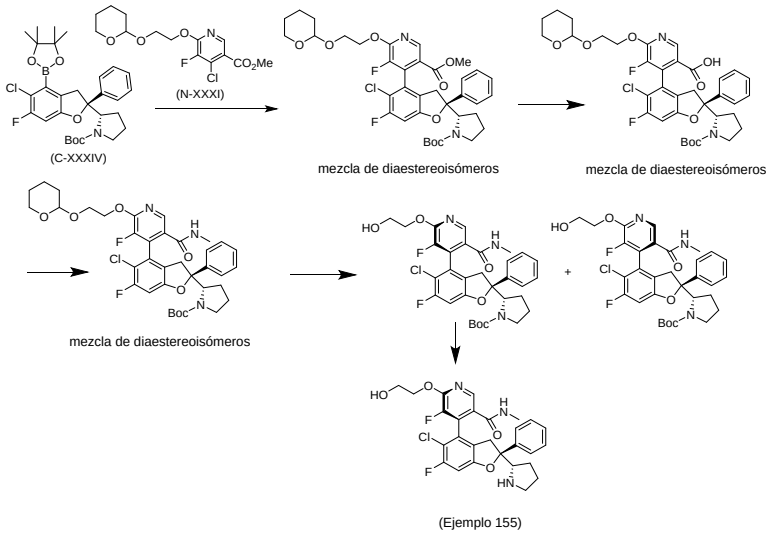
Otro diaestereómero terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (634 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,23 min.

Paso 4: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 155)

A RT, se agregó HCl (1,9 mL, 7,67 mmol, 4 M en dioxano) a una solución agitada de terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (483 mg, 0,767 mmol) en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 40 h, luego fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, DCM/MeOH, gradiente: 0% a 15% EtOAc) para obtener el compuesto del título (303 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t,

J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min. UPLC-MS 2: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 min. La configuración absoluta fue confirmada por una estructura de cocristal de rayos X del Ejemplo 155 unida al sitio de unión de YAP de TEAD3.

Esquema de Reacción 2 del Ejemplo 155:



Paso 1: Metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato

Una suspensión de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (8,83 g, 16,2 mmol), metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) (6,50 g, 19,5 mmol), K_3PO_4 (10,34 g, 48,7 mmol), N-Xantphos (0,896 g, 1,62 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,743 g, 0,81 mmol) en tolueno (175 mL) y agua (35 mL) fue agitada a 100°C durante 20 h. A RT, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, gradiente: 10% a 33% EtOAc) para obtener una mezcla de los compuestos del título (6,25 g). UPLC-MS 1: m/z 715,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,61 min.

Paso 2: Ácido 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico

Se agregó NaOH (21,9 mL, 87 mmol, 4 M en agua) a una solución de una mezcla de metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-

((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (6,25 g, 8,7 mmol) en MeOH (50 mL) y THF (25 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2,5 h antes de ser enfriada a 5°C y apagada mediante la adición de una solución acuosa al 10% NaH_2PO_4 (500 mL). La suspensión resultante fue extraída dos veces con TBME, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los productos del título (5,84 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 701,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 y 1,46 min.

Paso 3: Terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (2S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Se agregaron HATU (4,76 g, 12,5 mmol), DIPEA (8,20 mL, 47,0 mmol) y metilamina clorhidrato (1,32 g, 19,6 mmol) a una solución agitada de una mezcla de ácido 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico y ácido 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotínico (5,84 g, 7,83 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 3 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (sílice, TBME/EtOAc, gradiente: 5% a 100% EtOAc) para obtener:

Terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (535 mg): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,50 min.

Terc-butil (2S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (700 mg): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 min.

Mezcla de terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (2S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (2,548 g): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 y 1,50 min.

Paso 4: Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

Se agregó piridinio p-toluenosulfonato (1,414 g, 5,63 mmol) a una solución de una mezcla de terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato y terc-butil (2S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (2,01 g, 2,81 mmol) en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 23 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash (sílice, EtOAc) para obtener los compuestos del título como diaestereoisómeros separados:

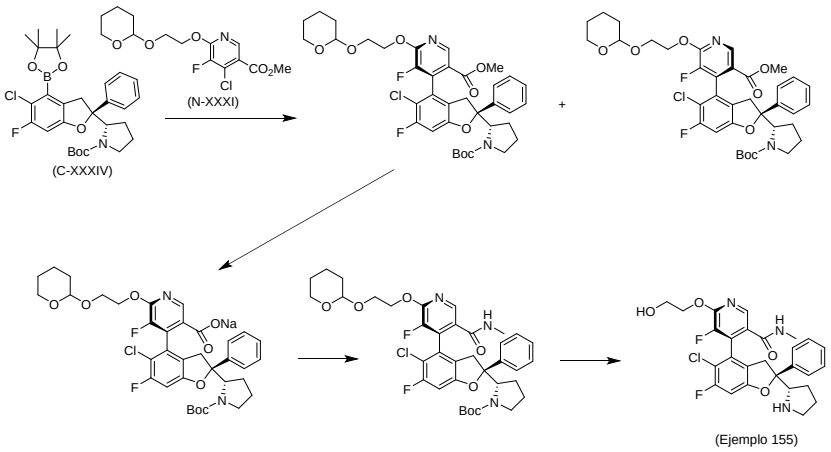
Terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (917 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 min.

Terc-butil (S)-2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (557 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 min.

Paso 5: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4P)-4-{(2S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 155)

A 0°C, se agregó HCl (6,05 mL, 199 mmol, 4 M en dioxano) durante 5 min a una solución de terc-butil (S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (1,254 g, 1,99 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 2 h, 4 h a RT y otras 12 h a 4°C. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (DCM/MeOH/(7N amoníaco en MeOH), gradiente 95:5:05 a 90:10:0,5) para obtener el compuesto del título (743 mg) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min. UPLC-MS 2: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 min.

Esquema de Reacción 3 del Ejemplo 155:



Paso 1: Metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato y metil 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 L fue cargado con (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (C-XXXIV) (22,1 g, 40,65 mmol), metil 4-cloro-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (N-XXXI) (14,9 g, 44,72 mmol), K_3PO_4 (25,9 g, 121,96 mmol), agua (100 mL) y tolueno (300 mL). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno durante 20 min. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (1,86 g, 2,03 mmol) y N-Xantphos (2,24 g, 4,06 mmol) bajo nitrógeno en una porción. La mezcla fue calentada a 100°C durante 20 h. La mezcla fue enfriada a RT y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con tolueno (100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron filtradas por Celite y concentradas a sequedad. El residuo fue purificado por agitación en una mezcla de tolueno, MTBE y *n*-heptano. La suspensión resultante fue filtrada. La torta de filtrado fue recristalizada a partir de tolueno y *n*-heptano para obtener metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (7,5 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 3H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 – 2,84 (m, 5H), 2,01 – 1,44 (m, 10H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{37}H_{42}ClF_2N_2O_8$ $[M+H]^+$ 715,2592, encontrado 715,2544.

Paso 2: 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato de sodio

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 L fue cargado con metil 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato (50,0 g, 69,91 mmol) y 1,4-dioxano (300 mL). Una solución de NaOH (5,6 g, 139,83 mmol) en agua (150 mL) se agregó por goteo a RT. La mezcla fue calentada a 40°C y agitada durante 16 h. La mezcla fue concentrada pata eliminar la mayor parte del 1,4-dioxano y extraída con MTBE (500 mL). La capa orgánica fue lavada con solución

salina (500 mL), separada y concentrada a sequedad para obtener el compuesto del título (53,0 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (dt, *J* = 12,8, 7,1 Hz, 3H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,75 (m, 2H), 3,56 – 3,34 (m, 2H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 2,72 – 2,54 (m, 1H), 1,98 – 1,35 (m, 10H), 1,24 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{36}H_{38}ClF_2N_2O_8$ $[M-Na]^-$ 699,2290, encontrado 699,2238.

Paso 3: Terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

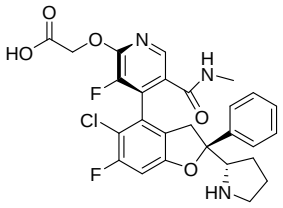
Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 L fue cargado con 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)nicotinato de sodio (20,0 g, 27,66 mmol) y DMA (100 mL). La solución fue enfriada a 5-10 °C. Luego se agregaron DIPEA (16,1 g, 124,46 mmol) y $MeNH_2$·HCl (3,7 g, 55,32 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada durante 20 min. Se agregó HATU (15,8 g, 41,49 mmol) en porciones a 5-10 °C. La mezcla de reacción luego fue agitada a RT durante 2 h antes de ser diluida con MTBE (300 mL). Una solución de NaOH (4,4 g, 110,6 mmol) en agua (300 mL) se agregó por goteo a RT. La mezcla fue agitada durante 10 min y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con MTBE (200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL), 15 % en peso de ácido cítrico acuoso (200 mL), solución salina (200 mL), y luego concentradas a sequedad para obtener el compuesto del título (18,2 g) como una espuma. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,77 – 4,53 (m, 3H), 4,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,05 – 1,45 (m, 10H), 1,28 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z calculado para $C_{37}H_{43}ClF_2N_3O_7$ $[M+H]^+$ 714,2752, encontrado 714,2723.

Paso 4: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 155)

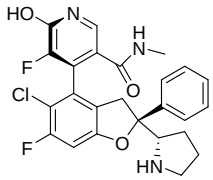
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL fue cargado con terc-butil (2S)-2-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-4-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (20,0 g, 28,00 mmol), IPA (100 mL) y etano-1,2-diol (20 mL). Luego se agregó HCl (28 mL, 5-6 N en IPA) en una porción. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La reacción fue enfriada a 10°C. Se agregaron IPAc (200 mL) y una solución de NaOH (7,8 g, 195,0 mmol) en agua (200 mL). La mezcla fue agitada a RT durante 10 min y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con IPAc (200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL) y concentradas a sequedad. El residuo fue disuelto en THF (100 mL) para obtener una solución

amarilla transparente. Se agregó por goteo una solución de ácido succínico (3,64 g, 30,8 mmol) en THF (75 mL). La suspensión blanca resultante fue agitada durante 13 h y filtrada. La torta de filtrado fue disuelta en agua (340 mL) y enfriada a 10°C. Se agregó por goteo una solución de NaOH (2,3 g, 57,5 mmol) en agua (85 mL). La suspensión resultante fue agitada durante 1 h y filtrada. La torta de filtrado fue lavada con agua (85 mL×2) y secada bajo vacío para obtener el compuesto del título (10,3 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min. UPLC-MS 2: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 min.

Ejemplo 156 y Ejemplo 157: Ácido 2-((4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)oxi) acético (Ejemplo 156) y 4-((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-hidroxi-N-metilnicotinamida (Ejemplo 157)

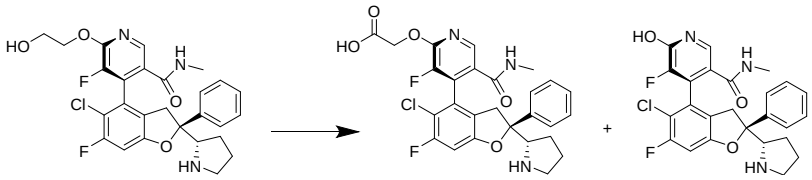


(Ejemplo 156)



(Ejemplo 157)

Esquema de Reacción del Ejemplo 156 y Ejemplo 157:



(Ejemplo 155) (Ejemplo 156) (Ejemplo 157)

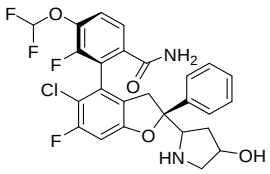
A 0ºC, se agregó reactivo de Jones (0,57 mL, 1,132 mmol) a una solución agitada de -((2S,4S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida o (4*P*)-4-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilpiridina-3-carboxamida (Ejemplo 155) (200 mg, 0,377 mmol) en acetona (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 2 h, luego a RT durante 2 h. La mezcla luego fue vertida en una solución acuosa al 10% de NaHCO3 y extraída dos veces con EtOAc. La fase acuosa fue acidificada a pH ~3 con 2 N HCl y fue extraída con EtOAc (3 veces) luego con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El material crudo fue purificado por SFC

preparativa para obtener los productos del título: (17,5 mg) como sólido beige. UPLC-MS 1: m/z 544,1/546,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min**.**

Ácido 2-((4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)oxi) acético (17,5 mg) (Ejemplo 156): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,48 (d, J = J = 16,0 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,72 – 1,40 (m, 4H). UPLC-MS 3: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min**.**

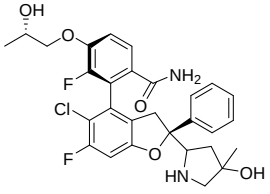
4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-fluoro-6-hidroxi-N-metilnicotinamida (19 mg) (Ejemplo 157): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,61 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,73 – 1,43 (m, 4H). UPLC-MS 3: m/z 486,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min**.**

<u>Ejemplo 158:</u> 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida

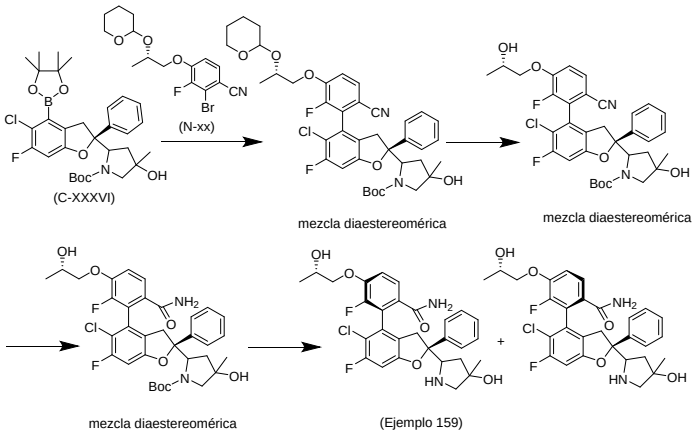


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a, comenzando a partir de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (C-XXXV) y 2-bromo-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzonitrilo (N-V). El producto, con un exceso diastereomérico de >98%, fue aislado por cromatografía flash (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente: 0-20% EtOAc) luego del acoplamiento de Suzuki seguida por separación quiral por SFC preparativa (Chiralpak IC 250x25 mm D.I., 5µm, CO_2/MeOH (0,1% NH_3) 85:15, velocidad de flujo: 80 mL/ min) en el último paso. SFC Quiral : (Chiralpak IC 250x4,6 mm D.I., 5µm, CO_2/MeOH (0,1% NH_3) 85:15) t_R = 10,11 min; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 – 7,36 (m, 7H), 7,34 – 6,92 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 2H), 1,47 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 537,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min.

<u>Ejemplo 159:</u> 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida



Esquema de Reacción del Ejemplo 159:



Paso 1 : Terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato

Una mezcla de los compuestos del título (70 mg) fue obtenida a partir de terc-butil 2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVI) (145 mg, 0,169 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII) (80 mg, 0,22 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 149, paso 1. UPLC-MS 1: m/z 725,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,41/1,42/1,43/1,47 min.

Paso 2 : Terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato

A una solución de una mezcla de terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (70 mg, 0,097 mmol) en EtOH (0,5 mL) se agregó piridinio *p*-toluenosulfonato (49 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas para obtener una mezcla de los compuestos del título (60 mg). UPLC-MS 1, m/z 641,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,19/1,21 min.

Paso 3: Terc-butil 2-((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato

Una mezcla de los compuestos del título fue obtenida a partir de una mezcla de terc-butil 2-((2S,4S)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-5-cloro-4-(6-ciano-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (60 mg, 0,085 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 5a, paso 2. El material crudo resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS 1: m/z 659,4/661,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 y 1,09 min.

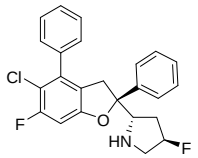
Paso 4: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (Ejemplo 159) y 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida

Los compuestos del título fueron obtenidos a partir de la mezcla diaestereomérica de terc-butil 2-((2S,4S)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato y terc-butil 2-((2S,4R)-4-(6-carbamoil-2-fluoro-3-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 149, paso 4, seguida por HPLC preparativa para separar los diaestereómeros.

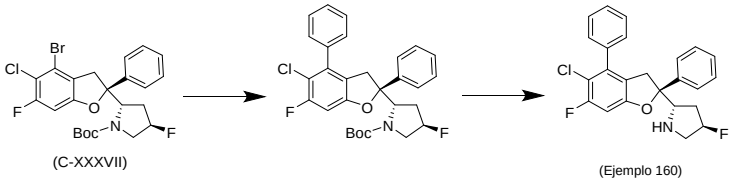
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (Ejemplo 159) (11 mg) ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,90 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,17 - 1,11 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 559,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)benzamida (6 mg): UPLC-MS 1: m/z 559,3/561,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 min.

Ejemplo 160: (2S,4R)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina



Esquema de Reacción del Ejemplo 160:



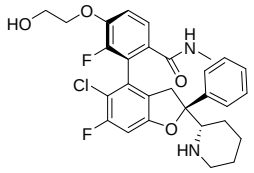
Paso 1: Terc-butil (2S,4R)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (

Una mezcla de terc-butil (2S,4R)-2-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (C-XXXVII) (109 mg, 0,212 mmol), ácido fenilborónico (38,7 mg, 0,318 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,847 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (18 mg, 0,022 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) fue agitada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexano/EtOAc; gradiente: 0 a 100%) para obtener el compuesto del título. UPLC-MS 1: m/z 512,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 min.

Paso 2: (2S,4R)-2-((S)-5-Cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina (Ejemplo 160)

El compuesto del título fue obtenido a partir de terc-butil (2S,4R)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (105 mg, 0,205 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 149, paso 4. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57 - 7,40 (m, 5H), 7,38 - 7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 54,9, 3,5 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 16,0, 1,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 15,9, 1,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,47 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1 $[M+Hl]^+$, t_R = 0,99 min.

Ejemplo 161: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida

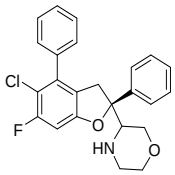


El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 155. a partir de terc-butil (S)-2-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato (C-XLI) y metil 2-bromo-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzoato (N-XXXIV) a lo que siguió la separación cromatográfica de los diaestereoisómeros en el último paso de la desprotección de N-Boc.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (Ejemplo 161): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,25 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,26 (m, 7H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 16,1, 1,9 Hz, 1H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,76 – 1,59 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 1,03 – 0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 543,5/545,5 [M+H]+, t_R = 0,71 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-N-metilbenzamida (161 mg): UPLC-MS 1: m/z 543,5 [M+H]+, t_R = 0,66 min.

Ejemplo 162: (3-((S)-5-Cloro-6-fluoro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina



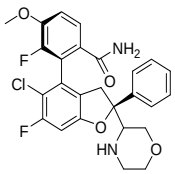
La mezcla diaestereomérica de 3-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina (C-XLII-b) (36 mg, 0,087 mmol) fue sometida a separación quiral (ChiralPak IB-N, 530×250 mm D.I., 5 µm. CO2/MeOH +0,1% NH3, 90:10), 25ºC, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los dos diaestereoisómeros con un exceso diastereoisomérico de >99%, respectivamente.

Diaestereoisómero 1 (15 mg): SFC Quiral: (Chiralpak AY-H 100x3 mm D.I., 3µm, Hexano/EtOH 96:4, velocidad de flujo: 0,420 mL/ min) t_R = 2,25 min.

Diaestereoisómero 2 (15 mg): SFC Quiral: (Chiralpak AY-H 100x3 mm D.I., 3µm, Hexano/EtOH 96:4, velocidad de flujo: 0,420 mL/ min) t_R = 3,22 min.

El compuesto del título (15 mg, sólido blanco) fue obtenido a partir de 3-((S)-4-bromo-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina (diaestereoisómero 2) (15 mg, 0,036 mmol) y ácido fenilborónico (6,65 mg, 0,055 mmol) usando condiciones de reacción similares a las descriptas para el Ejemplo 160, paso 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 – 7,23 (m, 10H), 7,14 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 3H), 2,95 – 2,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 410,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 min.

Ejemplo 163: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(morfolin-3-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



El compuesto del título (39 mg) fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil 3-((S)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)morfolina-4-carboxilato (C-XLII) (890 mg, 1,59 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) (439 mg, 1,91 mmol). Luego del acoplamiento de Suzuki dos mezclas de 2 diaestereoisómeros, respectivamente fueron aisladas por cromatografía flash (sílice, hexano(EtOAc, gradiente: 0 a 100% EtOAc). Luego de la desprotección final de Boc las dos mezclas de los dos diaestereoisómeros, respectivamente, fueron sometidas a SFC quiral (método 1: ChiralCel OD, 250×30 mm D.I., 5 µm. (CO_2/IPA+0,1% $NH_3.H_2O$) 60:40, velocidad de flujo: 50 mL/min; método 2: Chiralpak AD, 250×30 mm D.I., 5 µm CO_2/(EtOH+0,1% $NH_3.H_2O$)

86:14, velocidad de flujo: 80 mL/ min) para obtener los cuatro diaestereoisómeros con un exceso diaestereisomérico de >99%, respectivamente.

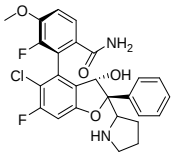
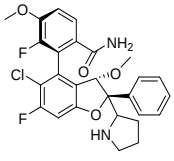
2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-(morfolin-3-il)-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 163) – diaestereoisómero 1: SFC Quiral (ChiralCel OD, 150×4,6 mm D.I., 3 µm. CO2/IPA (+0,05% DEA) 95:5 a 60:40; velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 6,35 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 – 3,48 (m, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 15,8 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H). UPLC-MS 1: m/z 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min.

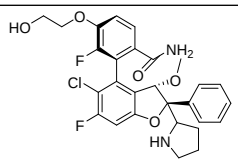
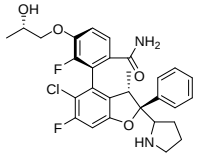
Diaestereoisómero 2 (61 mg): SFC Quiral (ChiralCel OD, 150×4,6 mm D.I., 3 µm. CO2/IPA (+0,05% DEA), 5-40%), velocidad de flujo: 2,5 mL/ min) t_R = 5,81 min. UPLC-MS 1: m/z 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min.

Diaestereoisómero 3 (24 mg): SFC Quiral (ChiralPak AD, 100×4,6 mm D.I., 5 µm. CO2/MeOH (+20 mM NH_4OAc), 13%)) t_R = 2,17 min. UPLC-MS 1: m/z 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 min.

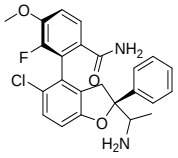
Diaestereoisómero 4 (59 mg): SFC Quiral (ChiralPak AD, 100×4,6 mm D.I., 5 µm. CO2/MeOH (+20 mM NH_4OAc), 13%)) t_R = 3,53 min. UPLC-MS 1: m/z 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados de forma similar al Ejemplo 5a:

Ej.	Estructura/Nombre Químico	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	^{1}H RMN
164	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-hidroxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida; El compuesto (C-XXXVIII) y bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) fueron usados en el acoplamiento de Suzuki	501,3 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,67 - 7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,19 (m, 5H), 7,08 - 6,86 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 4H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 1,84 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 1H).
165	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;	515,3 0,75 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,37 - 7,22 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,06 (m, 1H).

	El compuesto (C-XXXIX) y bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV) fueron usados en el acoplamiento de Suzuki.		
166	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metoxi-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi) benzamida; El compuesto (C-XXXIX) y bromuro de arilo 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI) fueron usados en el acoplamiento de Suzuki.	545,5 0,72 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,40 - 7,19 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,56 - 1,29 (m, 2H), 1,19 - 1,01 (m, 1H).
167	 2-((2S,3S,4S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi) benzamida; El compuesto (C-XL) y aril 2-bromo-3-fluoro-4-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)benzonitrilo (N-XIII) fueron usados en el acoplamiento de Suzuki.	543,2 0,70 (1)	(600 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,95 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,28 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,26 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,43 (dq, J = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 1,33 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H)

<u>Ejemplo 168:</u> 2-((2S,4S)-2-(1-Aminoetil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

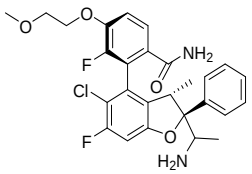


El compuesto del título (39 mg) fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil (1-((S)-5-cloro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIII) y 2-bromo-3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (N-IV). 2-((2S,4S)-2-(1-Aminoetil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (Ejemplo 168): ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (br s, 1H), 7,49 (d,

J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (d, J = 1 6,3 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 6,2 Hz,1H), 2,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida: UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 min.

Ejemplo 169: 2-((2S,3S,4S)-2-(1-Aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzamida

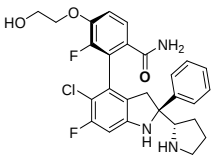


El compuesto del título (39 mg) fue preparado de igual forma que el Ejemplo 151 a partir de los intermedios terc-butil (1-((2S,3S)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)carbamato (C-XLIV) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (N-IX).

2-((2S,3S,4S)-2-(1-Aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzamida (Ejemplo 169): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s br, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 4H), 7,07 (s br, 1H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,24 (s br, 2H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 517,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,3S,4R)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzamida: UPLC-MS 1: m/z 517,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,73 min.

Ejemplo 170: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida o (2*P*)-2-{(2*S*)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il}-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida



El compuesto del título fue preparado de igual forma que el Ejemplo 5a a partir de los intermedios terc-butil (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato (C-XLV) y 2-bromo-3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzonitrilo (N-VI). Luego del acoplamiento de Suzuki y transformación del nitrilo en la amida primero se escindió el grupo THP usando piridinio p-

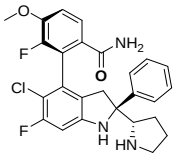
toluenosulfonato antes de escindir los grupos los dos Boc usando 4 M de HCl en dioxano. Los diaestereoisómeros fueron separados luego de la desprotección de THP y Boc.

2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida (Ejemplo 170): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,51 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,43 (d, J = 23,0 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

Otro diaestereómero 2-((2S,4R)-5-cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida: UPLC-MS 3: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 min.

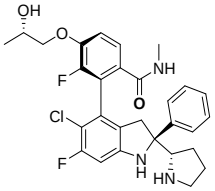
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga a los ejemplos anteriores:

Ejemplo 171: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



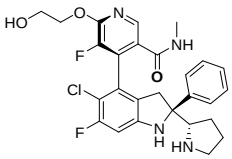
UPLC-MS 3: m/z 484,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min.

Ejemplo 172: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-3-fluoro-4-((S)-2-hidroxipropoxi)-N-metilbenzamida



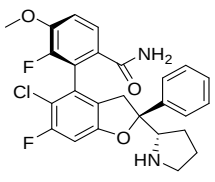
UPLC-MS 4: m/z 542,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 min.

Ejemplo 173: 4-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)indolin-4-il)-5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-N-metilnicotinamida



UPLC-MS 4: m/z 529,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 min.

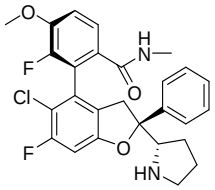
Ejemplo 174: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s,1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 2,87 (d,

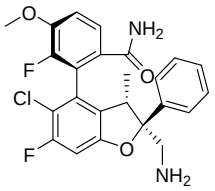
J = 15,7 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 2,58 (dt, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 2,30 (s br, 1H), 1,62 – 1,51 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 1H). UPLC-MS 4: m/z 485,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 min.

Ejemplo 175: 2-((2S,4S)-5-Cloro-6-fluoro-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxi-N-metilbenzamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 15,9, 1,7 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,76 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s br, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H). UPLC-MS 4: m/z 499,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 min.

Ejemplo 176: 2-((2S,3S,4S)-2-(Aminometil)-5-cloro-6-fluoro-3-metil-2-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida



^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,33 -7,25 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,16 – 3-01 (m, 2H), 1,14 (s br, 2H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 459,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 min.

Ensayos bioquímicos in vitro

En primer término se preincubaron Avi-humanTEAD4$^{217-434}$ (1nM, producido según lo descripto en Hau et al. ChemBioChem 14, 1218, 2013) y LANCE Eu-W1024 Estreptavidina (0,5 nM, PerkinElmer) durante 1 h a temperatura ambiente en HEPES (pH 7,4, 50 mM), KCl (100 mM), Tween-20 (0,05 %), TCEP (0,25 mM), EDTA (1 mM), y BSA (0,05 %)]. Luego se agregó YAP$^{60-100}$ humana marcada con Cy5 N-terminal (20nM) a esta preparación. Los compuestos se disolvieron a 10 mM en DMSO al 100% y se realizaron diluciones en serie en DMSO al 100%. Las soluciones de compuesto diluido se incubaron en placas blancas de 384 pocillos (Greiner Bio-One) durante 1 hora a temperatura ambiente con la mezcla descripta anteriormente. La concentración final de DMSO presente en el ensayo fue del 1%. Se midió la fluorescencia (retardo de 50 µs entre excitación y fluorescencia, tiempo de integración de 75 µs) con un lector Genios Pro (Tecan) y se utilizó una longitud de onda de excitación de 340 nm y longitudes de

onda de emisión de 620 nm y 665 nm. Los análisis de datos se llevaron a cabo utilizando la emisión de relación TR-FRET 655 nm/620 nm. Los valores de IC50 se estimaron ajustando los datos mediante regresión de ajuste no lineal (GraphPad Prism). En el formato "alternativo", el ensayo se realizó en presencia de 5 nM de His-humanTEAD4$^{217-434}$, 10 nM de YAP$^{60-100}$ N-biotinilada, 0,2 nM de anticuerpo anti-His marcado con Europio y 10 nM de SA-XL665. Los resultados generados en este formato alternativo están marcados con una estrella *) en la tabla a continuación.

Ejemplo	IC50 [µM]
1	6,8*)
1a	1,22
1b	>100
2a	0,036*)
2b	247,8*)
2a-1	0,026
2a-2	1,31
3a	0,016
3b	18
4a	0,034
4b	>100
5a	0,005
5b	23,3
4a-1	0,02
6	0,376
7	0,065
8	0,004
9	0,004
10	0,003
11	0,021
12	0,0015
13	0,006
14	0,015
15	0,01
16	0,006
17	0,013
18	0,004
19	0,003
20	0,124

21	0,004
22	0,009
23	0,009
24	0,006
25	0,005
26	0,021
27a	0,001
27b	0,001
28a	0,003
28b	0,003
29	0,01
30	0,143
31	0,003
32a	0,033*)
32b	>100
33	0,003
34	0,009
35	0,009
36	0,01
37	0,002
38	0,002
39	0,102
40	0,042
41	0,089
42	0,006
43	0,005
44	0,006
45	0,01
46	0,003
47	0,004
48	0,002
49	0,005
50	0,03
51	0,003
52	0,011
53	0,006
54a	0,075

54b	0,022
55a	<0,001
55b	0,002
56a	0,002
56b	0,011
57a	0,003
57b	0,006
58a	0,004
58b	0,006
59a	0,006
59b	0,005
60	0,02
61a	0,008
61b	0,01
62a	0,016
62b	0,006
63	0,069
64a	0,002
64b	0,003
65a	0,004
65b	0,455
66a	0,002
66b	0,002
67a	0,002
67b	0,003
68a	0,01
68b	0,012
69a	0,005
69b	0,004
70	0,02
71a	0,002
71b	0,001
72	0,002
73	0,014
74	0,033
75	0,038
76	0,05

77	0,071
78	0,16
79	0,011
80	0,014
81a	0,033
81b	0,032
82	0,119
83	0,024
84	0,041
85a	0,004
85b	0,007
86	0,003
87	0,03
88	0,007
89	0,019
90	0,022
91	0,022
92	0,022
93	0,009
94a	0,002
94b	0,003
95a	0,008
95b	0,007
96	0,005
97	0,004
98	0,005
99	0,002
100a	0,002
100b	0,005
101	0,003
102a	0,003
102b	0,004
103	0,005
104a	0,003
104b	0,002
105	0,002
106	<0,001

107	0,002
108	0,002
109	0,003
110	0,001
111	0,004
112	0,001
113	0,002
114a	0,002
114b	0,002
115a	0,002
115b	0,002
116a	<0,001
116b	0,001
117a	<0,001
117b	0,001
118	0,001
119	0,002
120	0,003
121	0,002
122	0,006
123	0,002
124	0,011
125	0,011
126	0,002
127	0,006
128	0,176
129	0,025
130	0,797
131	1,29
132	2,08
133	0,695
134	0,074
135	0,007
136a	0,007
136b	0,007
137a	0,005
137b	0,006

138a	0,018*)
138b	0,018*)
139a	0,021
139b	0,011
140a	0,004
140b	0,006
141	0,005
142	0,007
143	0,003
144	0,002
145	0,005
146	0,003
147	0,001
148	0,004
149	0,005
150	0,004
151	0,002
152	0,002
153	<0,001
154	0,008
155	0,009
156	0,011
157	0,075
158	0,005
159	0,122
160	4,4
161	0,029
162	1,52
163	0,13
164	0,004
165	0,005
166	0,008
167	0,01
168	0,012
169	0,007
170	0,001
171	0,002

172	0,015
173	0,014
174	0,003
175	0,004
176	0,003

Ensayos celulares in vitro

Se obtuvieron células de mesotelioma NCI-H2052 (RRID: CVCL_1518) con mutaciones de activación de la vía aguas arriba de YAP (deleción homocigótica de LATS2 y mutación de NF2) de ATCC, mientras que se obtuvieron células de adenocarcinoma gástrico MKN-45 (RRID: CVCL_0434) genómicamente delecionadas para YAP de JCRB.

Para permitir el seguimiento de la actividad de la vía dependiente de YAP, las células NCI-H2052 se transdujeron de forma estable con un lentivirus que expresa luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor que consta de 10 veces la secuencia ATTCCTC (en base al elemento promotor (5′-CATTCCT-3 ′) de citidina-adenosina-timidina (MCAT) específico de músculo) que se había clonado en el vector pGL4,27 (Promega, WI, USA), a lo que siguió la subclonación en pLENTI6TR (Invitrogen, CA, EE. UU.). Esta línea celular también se transdujo con una construcción basada en Tet-pLKO-puro que media la expresión inducible por tetraciclina de una horquilla corta dirigida contra la 3'UTR del ARNm de YAP1 (5′-CATGAGACAATTTCCATATA-3’). La línea celular resultante, NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc, fue seleccionada y mantenida en medio de crecimiento (RPMI 1640 (Amimed Cat# 1-41F01-I), 2 mM L-Glutamina (Amimed Cat# 5-10K50-H), 1% MEM Aminoácidos no esenciales (Amimed Cat# 5-13K00-H), 10% suero bovino fetal (Gibco Cat# A31608-01 Lote 42F0863K), 1 mM de piruvato de sodio (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penicilina/Estreptomicina (Amimed Cat# 4-01F00-H)) conteniendo 0,5 µg/mL de puromicina (Gibco Cat# A11138-03) y 1 µg/mL de blasticidina (Gibco Cat# A11139-03) a 37°C en una incubadora humidificada con CO_2 al 5%.

Como control de especificidad, las células MKN-45 se transdujeron de manera estable con una construcción reportera Ubc-Luc, en la que la expresión constitutiva de luciferasa de luciérnaga es impulsada por el promotor del gen de mantenimiento de la ubiquitina C. La línea celular resultante, MKN-45/Ubc-luc, se seleccionó y se mantuvo en medio de crecimiento. (RPMI 1640 (Amimed # 1-41F01-I), 2 mM de L-Glutamina (Amimed Cat# 5-10K50-H), 10% suero bovino fetal (Amimed # 2-01F30-I Lote K08815P), 1% MEM Aminoácidos no esenciales (Amimed Cat# 5-13K00-H), 1x Penicilina/Estreptomicina (Amimed Cat# 4-01F00-H)) conteniendo 1 µg/mL blasticidina (Gibco Cat# A11139-03) a 37°C en una incubadora humidificada con CO_2 al 5%.

Soluciones de compuestos

Se prepararon soluciones madre de los compuestos a una concentración de 10 mM en DMSO y se almacenaron a 4°C. Cuando fue necesario para obtener una curva dosis-respuesta completa, las soluciones madre fueron prediluidas en DMSO a 1000 veces la concentración inicial reducida

deseada. El día después de la siembra celular, se dispensaron once diluciones en serie dobles de cada compuesto directamente en las placas de ensayo celular usando un dispensador digital sin contacto HP 300D (TECAN, Männedorf, Suiza). La concentración final de DMSO se normalizó al 0,1% en todos los pocillos.

Ensayo de actividad del gen reportero YAP

La capacidad de los compuestos para inhibir la transcripción dependiente de YAP se evaluó en células NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc, mientras que la especificidad (falta de inhibición inespecífica de la expresión de actividad de luciferasa) se evaluó en células MKN-45/Ubc-luc. Las líneas celulares individuales se sembraron a 2’500 células/20 µl/cavidad en placas de 384 pocillos de fondo transparente y pared blanca (Greiner, Cat # 781098) y se incubaron durante la noche a 37°C antes de la adición de diluciones de compuesto en serie según lo descripto precedentemente. Luego de la incubación durante 24 horas a 37°C, se cuantificó la modulación mediada por los compuestos de la actividad del gen reportero 5 minutos después de la adición de 20 µl BrightGlo (Promega, Cat#E2620), midiendo la intensidad de la luminiscencia en un lector de placas multimodo (TECAN, Männedorf, Suiza, tiempo de integración 100 ms). Para el análisis de los datos, el valor de fondo del ensayo determinado en los pocillos que contienen medio, pero sin células, se restó de todos los puntos de datos. Los efectos de los compuestos dependientes de la dosis se expresaron como % del control tratado con vehículo (señal de luminiscencia producida por las células que reciben DMSO solamente) y las IC50 se calcularon usando un modelo de ajuste de cuatro parámetros.

Ensayo de proliferación

Se evaluó el efecto funcional de los compuestos sobre la proliferación celular usando células NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc y MKN-45/Ubc-luc cuantificando la capacidad de reducción de las células vivas utilizando el colorante indicador de redox resazurina. Brevemente, se sembraron líneas celulares individuales a 750 células/20 µl/pocillo (NCI-H2052) o 500 células/20 µl/pocillo (MKN-45) en placas de 384 pocillos de fondo transparente y pared negra (Corning, Cat # 3712) y se incubó durante la noche a 37°C antes de la adición de diluciones de compuestos en serie según lo descripto anteriormente. Luego de la incubación durante 72 horas a 37°C, se cuantificó la modulación de la viabilidad celular mediada por compuestos 4 horas después de la adición de 5 µl de sal sódica de resazurina (SIGMA Cat # R7017, 0,85 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato) midiendo la intensidad de fluorescencia de resorufina (la forma reducida de la resazurina) en un lector de placas multimodo (TECAN, Männedorf, Suiza, Ex/Em 544/590 nm). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en los pocillos que contienen medio, pero no células, se restó de todos los puntos de datos. Para permitir la diferenciación de los compuestos citotóxicos de los citostáticos, se evaluó el número de células viables en relación con el observado al momento de la adición del compuesto usando una placa celular separada (día 0). El efecto de una concentración particular de compuesto de prueba sobre la proliferación/viabilidad celular se expresó como un porcentaje de la lectura de

fluorescencia corregida al día 0 obtenida para las células tratadas solo con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que se estableció como 100%, mientras que la lectura de fluorescencia de los pocillos que contenían solo medio, pero no células, se estableció en -100%. Las concentraciones de compuestos que conducen a la inhibición del crecimiento medio máximo (GI50) se determinaron usando un ajuste de curva de cuatro parámetros estándar.

	Ensayo de Gen Reportero		Ensayo de Proliferación	
Ejemplo	NCI-H2052 IC50 [µM]	MKN-45 IC50 [µM]	NCI-H2052 GI_{50} [µM]	MKN-45 GI_{50} [µM]
5a	0,13	>20	0,28	>10
5b	>10	>10	>10	>10
4a-1	0,6	>10	0,59	>10
10	0,064	>10	0,099	>10
11	0,173	>20	0,284	>10
12	0,037	>20	0,086	>10
13	0,102	>10	0,166	>10
14	0,176	>10	0,19	>10
15	0,27	>10	0,276	>10
18	0,379	19,5	0,553	>12,5
20	2,92	>10	6,88	>10
21	0,154	>10	0,247	>10
22	0,157	>20	0,256	>10
25	0,106	>10	0,145	>10
26	0,144	>20	0,31	>10
27a	0,026	>10	0,081	>10
27b	0,078	>10	0,182	>10
28a	0,086	>10	0,224	>10
28b	0,055	>10	0,148	>10
29	2,005	>10	1,85	>10
30	4,77	>10	6,84	>10
31	0,343	>10	0,346	>10
32a	0,498	>10	0,833	6,12
33	0,161	>10	0,161	>10
35	0,276	>10	0,31	>10
37	0,033	>10	0,052	>10
38	0,024	>10	0,029	>10
39	2,15	>10	2,83	>10

42	0,391	>10	0,493	9,4
43	0,047	>10	0,094	>10
44	0,069	>10	0,109	>10
47	0,05	>10	0,035	>10
51	0,062	>10	0,071	>10
52	0,109	>10	0,174	>10
54a	0,147	>10	0,67	>10
54b	0,118	>10	0,258	>10
56a	0,07	>10	0,195	>10
56b	0,194	7,6	0,372	>10
58a	0,067	>10	0,125	>10
58b	0,104	>10	0,167	>10
62a	0,203	>10	0,24	>10
62b	0,054	>10	0,089	>10
64a	0,015	>10	0,036	>10
64b	0,022	>10	0,041	>10
69a	0,08	>10	0,111	>10
69b	0,114	7,8	0,171	6,7
72	0,039	9,8	0,072	>10
74	0,419	>10	0,674	>10
81a	0,231	>10	0,467	>10
81b	0,316	>10	0,571	>10
83	0,394	>10	0,503	>10
86	0,119	>10	0,129	>10
88	0,091	>10	0,242	>10
89	0,596	>10	1,6	>10
90	1,43	>10	1,7	>10
91	0,96	>10	1,93	>10
94a	0,045	>10	0,068	>10
94b	0,083	>10	0,101	>10
96	0,084	>10	0,188	>10
97	0,065	>10	0,117	>10
99	0,023	>10	0,026	>10
101	0,067	>10	0,106	>10
103	0,108	>10	0,172	>10
104a	0,035	>10	0,144	6,2
104b	0,022	>10	0,055	>10

106	0,014	>10	0,013	>10
109	0,075	>10	0,086	>10
110	0,014	>4	0,027	>4
113	0,021	>10	0,029	>10
114a	0,018	>10	0,023	>10
114b	0,023	>10	0,034	>10
117a	0,015	>10	0,014	>10
117b	0,016	>10	0,03	>10
118	0,01	>5,5	0,015	>5,5
119	0,022	>10	0,028	>10
120	0,02	>10	0,022	>10
121	0,02	>10	0,036	>10
122	0,085	>10	0,059	>10
123	0,025	>10	0,044	>10
124	1,23	>10	1,07	>10
125	0,671	>10	1,18	>7,5
126	0,045	>10	0,076	>10
127	0,065	>10	0,141	>10
128	5,72	>10	7,05	>10
129	0,615	>10	0,892	>10
134	2,31	>10	1,57	>10
135	0,247	>10	0,627	8,64
138a	0,239	>20	0,366	>13,3
138b	0,221	7,63	0,435	>10
140a	0,023	>10	0,028	>10
140b	0,028	>10	0,029	>10
144	0,01	>8	0,01	>8
145	0,046	>20	0,058	>20
146	0,025	>10	0,023	>10
147	0,011	>3,3	0,005	>3,3
148	0,054	>20	0,053	>20
149	0,096	>10	0,1	>10
150	0,074	>10	0,085	>10
151	0,015	>10	0,022	>10
152	0,036	>10	0,025	>10
153	0,024	>10	0,104	>10
154	0,077	>10	0,059	>10

155	0,048	>20	0,041	>20
158	0,093	>10	0,181	>10
159	1,06	>15	0,856	>15
161	0,174	>10	0,167	>10
162	1,00	>10	1,76	>10
164	0,107	>10	0,107	>10
165	0,082	>10	0,131	>10
166	0,136	>10	0,256	>10
167	0,058	>10	0,082	>10
168	0,253	>10	0,267	>10
169	0,153	>10	0,246	7,83
170	0,012	>8	0,023	>8
171	0,116	15,5	0,073	13
172	0,144	>20	0,104	>20
173	0,187	>20	0,158	>20
174	0,037	12	0,021	11
175	0,062	13	0,05	7
176	0,018	11	0,021	16

Tal como lo indican los resultados precedentes, los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la PPI de YAP/TAZ-TEAD. Los resultados indican que los compuestos pueden en consecuencia resultar de utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la sobreexpresión de YAP y/o la amplificación de YAP y/o la interacción de YAP/TAZ-TEAD, como los cánceres.

Habiendo de esta forma descripto varios aspectos de varias formas de realización, los expertos en la técnica advertirán con facilidad la posibilidad de introducir alteraciones, modificaciones y mejoras. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras quedan alcanzadas por la presente divulgación y caen dentro del espíritu y alcance de la misma. En consecuencia, la descripción y dibujos precedentes tienen un carácter meramente ejemplificativo.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, aplicando simplemente experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las formas de realización específicas descriptas expresamente en la presente. Tales equivalentes caen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.