

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/307416, presentada el 7 de febrero de 2022, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

DECLARACIÓN DE APOYO DEL GOBIERNO

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo la subvención número R44HL118826 otorgada por National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

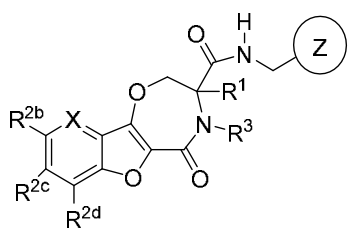
El endotelio vascular es un importante regulador de la integridad vascular y la homeostasis vascular. El endotelio vascular es una interfaz dinámica que regula la vasotonía, la inflamación, la hemostasia y la remodelación vascular. La disfunción del endotelio vascular, incluida la vasoconstricción, la alteración de la vasorreactividad, la inflamación, la trombosis, la alteración de la permeabilidad de la barrera y la pérdida de la quietud vascular, es un factor clave de muchas enfermedades vasculares. Como tal, el endotelio vascular es importante para mantener la salud vascular y cardiovascular.

El factor 2 similar a Krüppel (KLF2 por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción inducido por estrés de cizalla que puede conferir propiedades antiinflamatorias y/o antitrombóticas a las células endoteliales vasculares. En las células endoteliales, KLF2 puede participar en procesos transcripcionales para regular la inflamación, la hemostasia de la trombosis, el tono vascular y el desarrollo de los vasos sanguíneos. KLF2 es un regulador clave de los procesos de activación, diferenciación y migración en varios tipos de células inmunitarias, incluidos monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B y células asesinas naturales.

En consecuencia, los compuestos que inducen KLF2 pueden ser útiles para mantener la salud vascular o para tratar afecciones vasculares o inflamatorias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
R¹ representa alquilo inferior;

X representa C-R^{2a} o N;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno de ellos representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciano, acilo, carboxi, éster o amido;

5 R³ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilalquilo, amidoalquilo, alcoxialquilo o acilalquilo; y

10 Z representa un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, acilo, carboxi, éster, amido, alcoxi y halo.

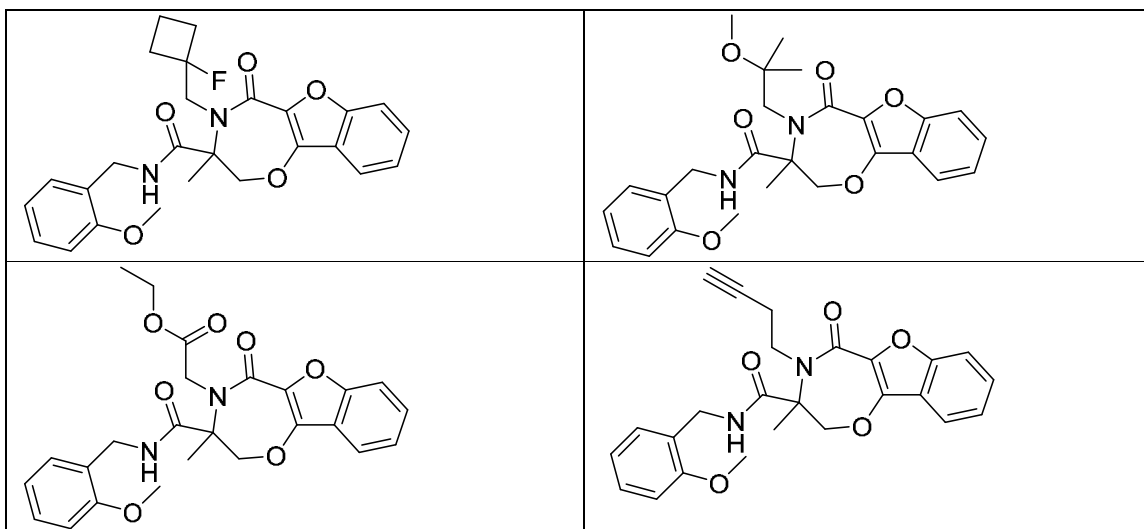
En determinadas modalidades, la presente invención es para tratar una enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en el presente documento.

15 En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial, comprendiendo la composición una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

20 En determinadas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad como se describe en el presente documento.

En determinadas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se elige entre:

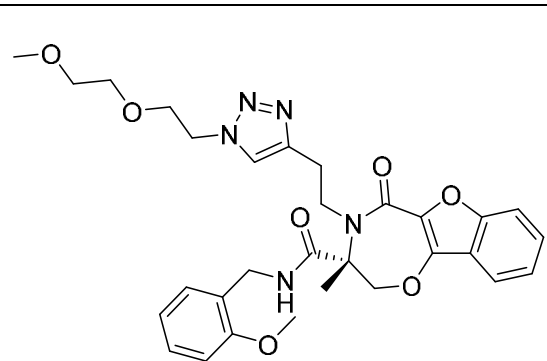
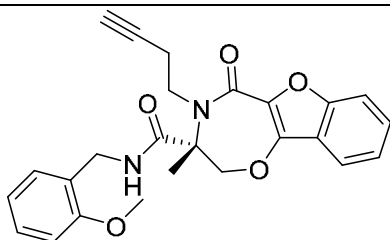
25



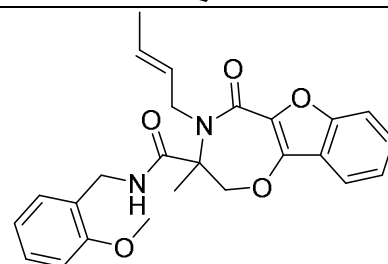
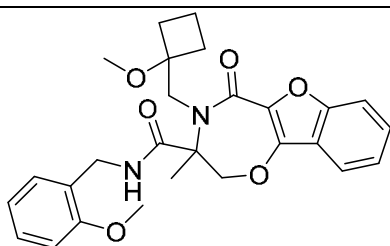
30

35

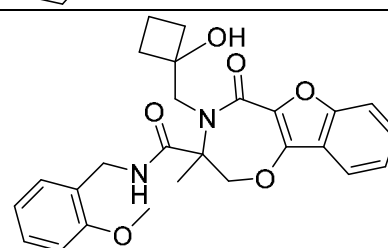
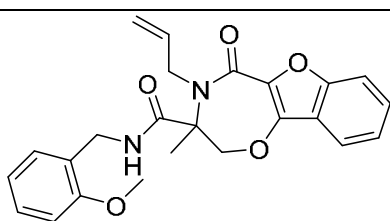
5



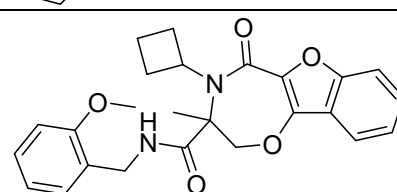
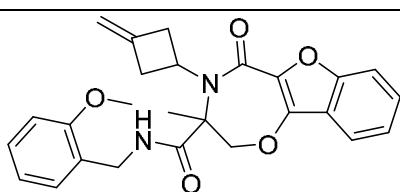
10



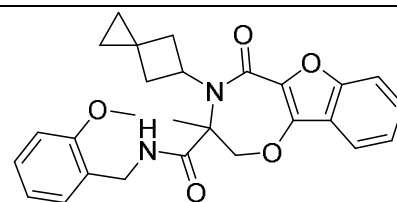
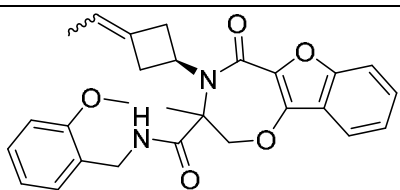
15



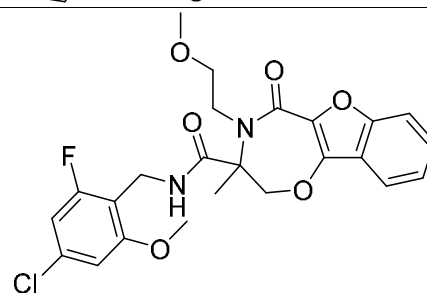
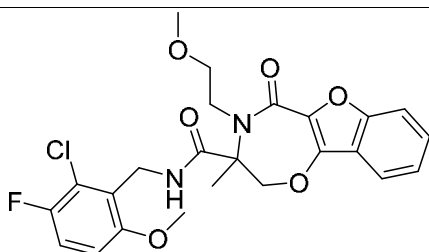
20



25

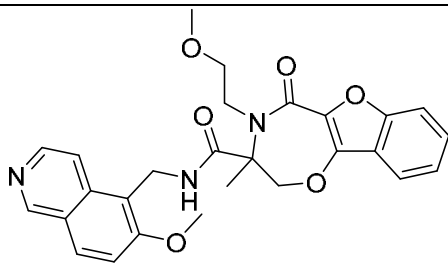


30

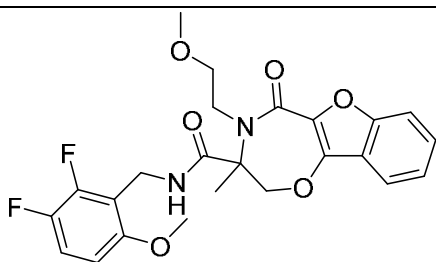


35

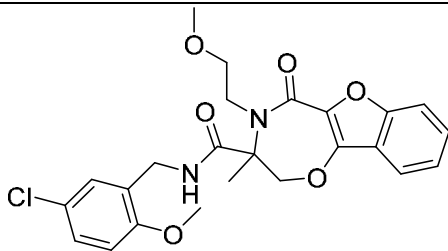
5



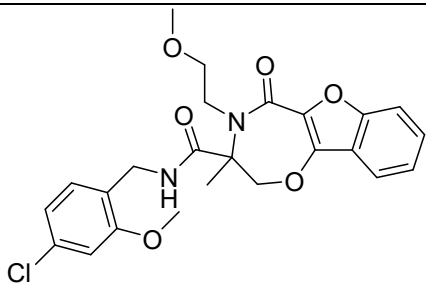
10



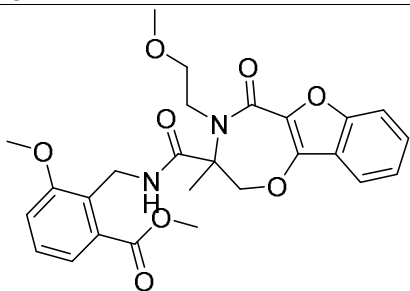
15



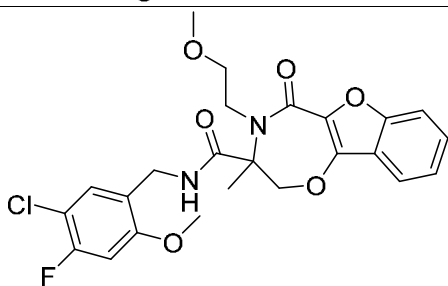
20



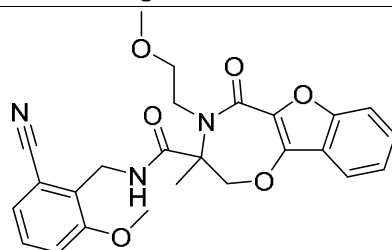
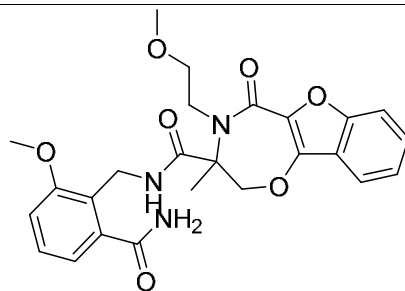
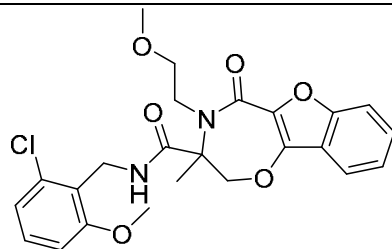
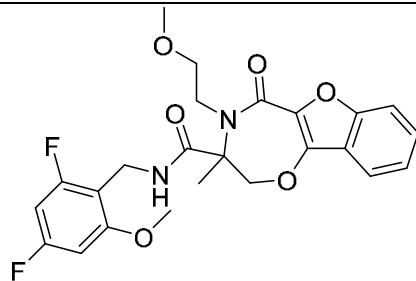
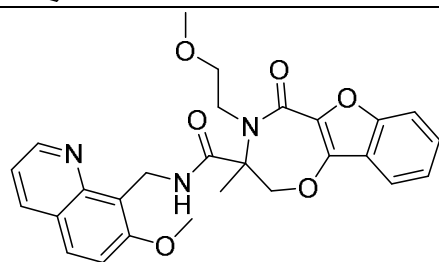
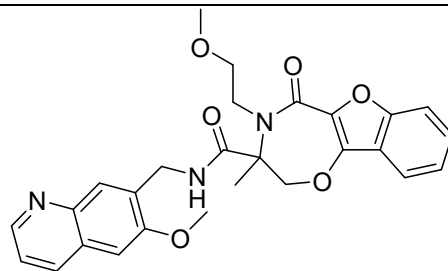
25



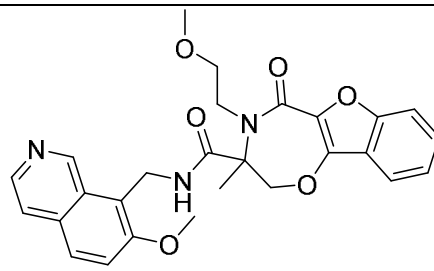
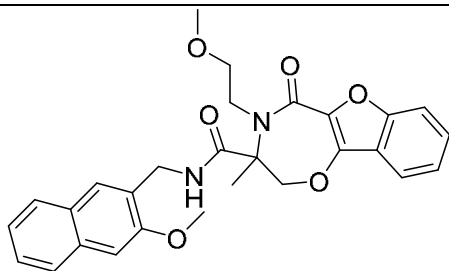
30



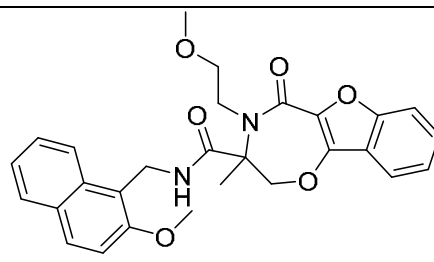
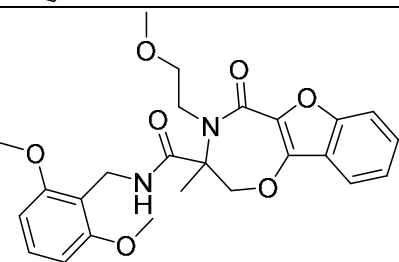
35



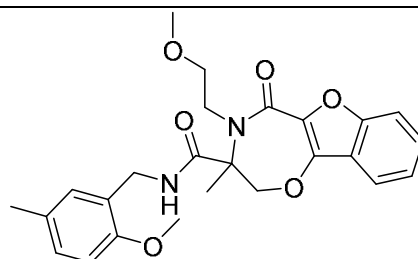
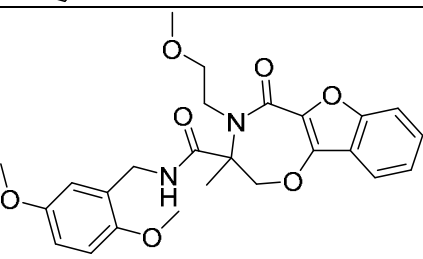
5



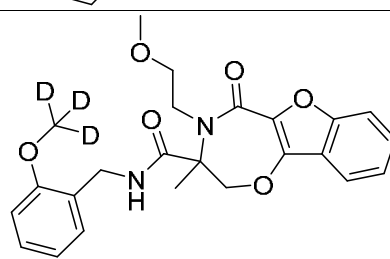
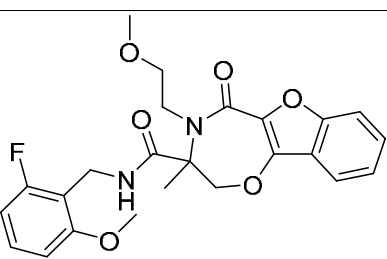
10



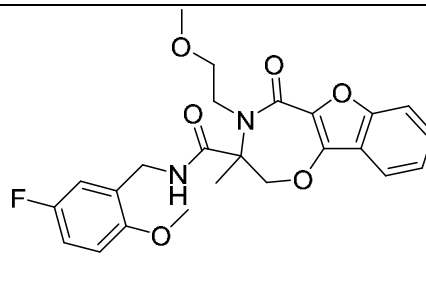
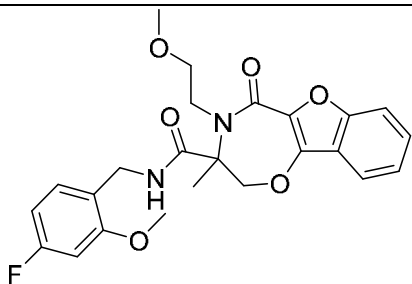
15



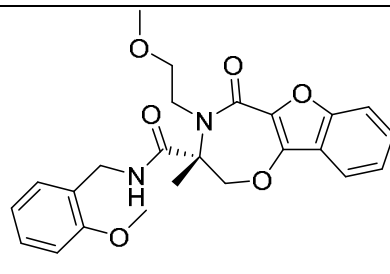
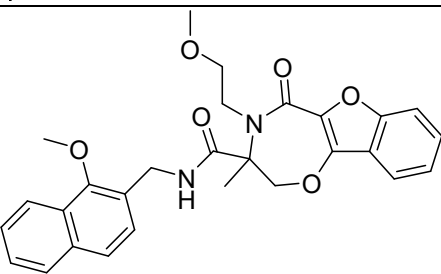
20



25

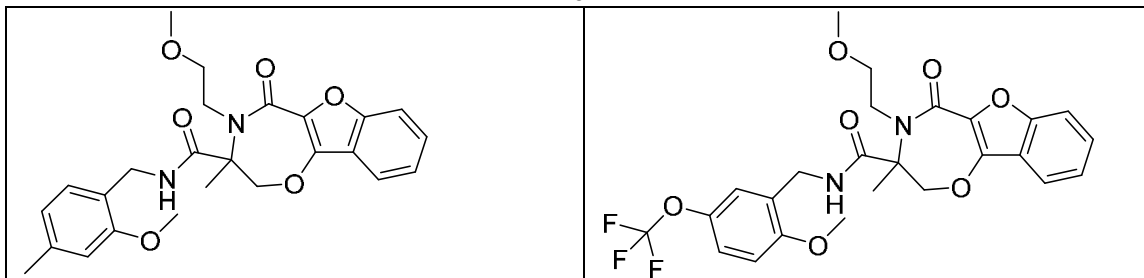


30

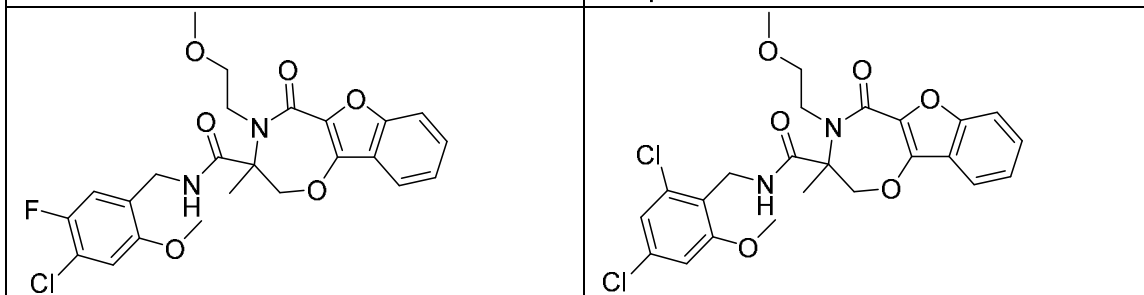


35

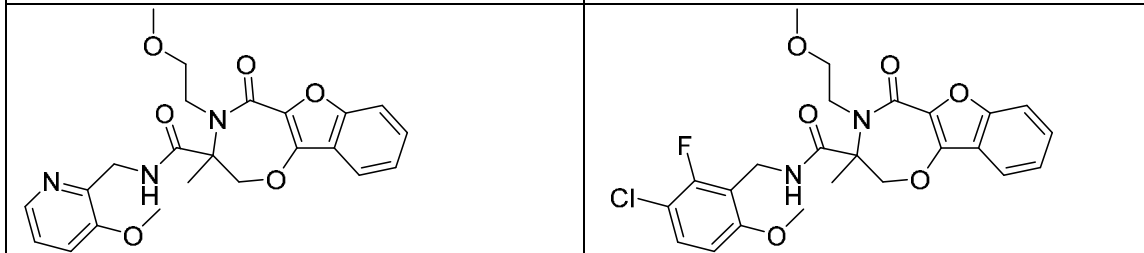
5



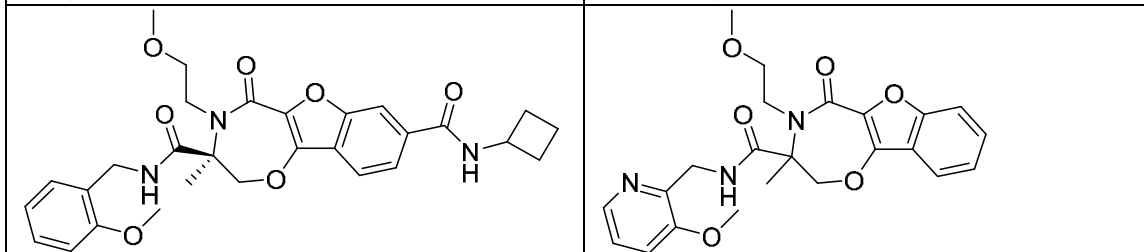
10



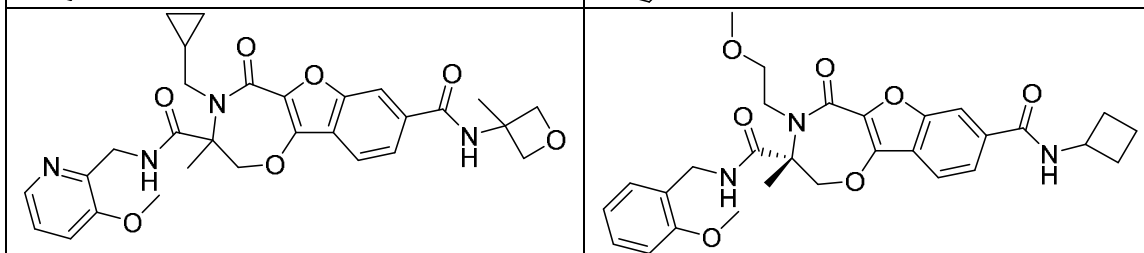
15



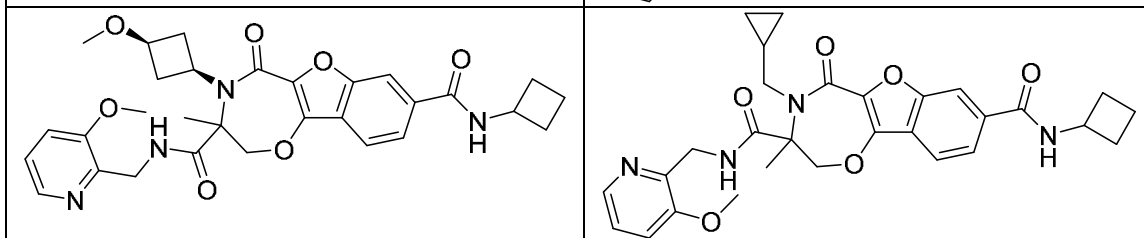
20



25

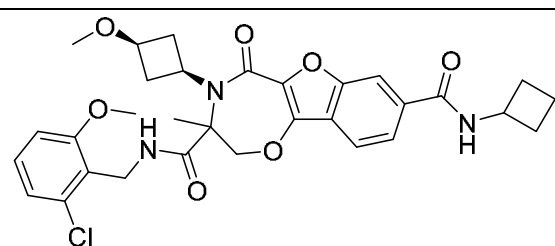
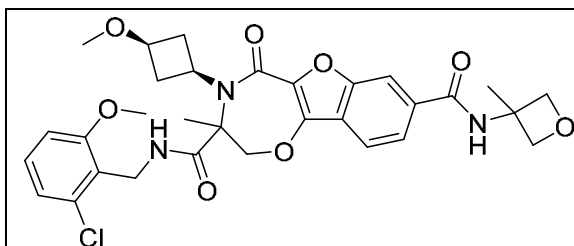


30

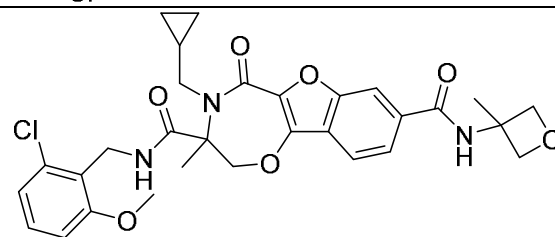
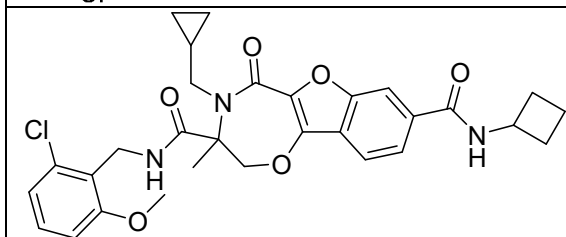


35

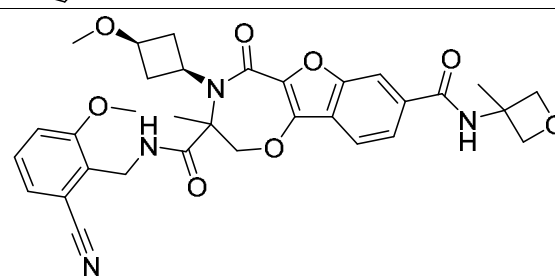
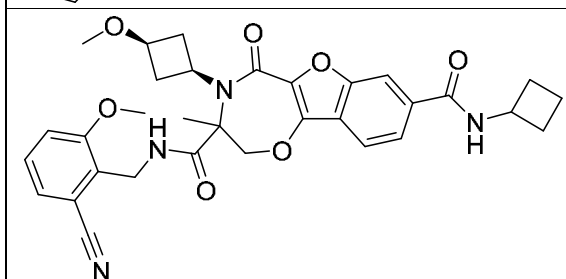
5



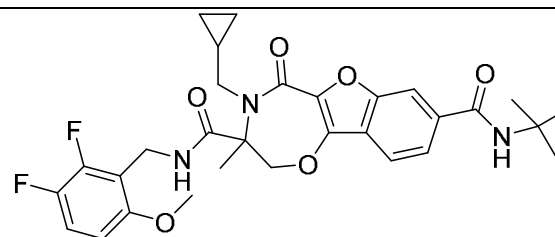
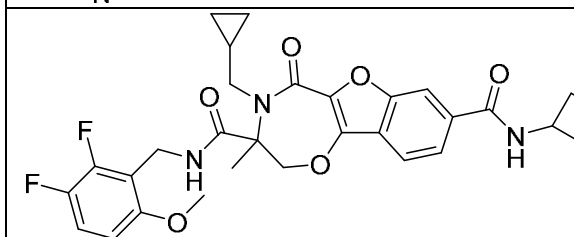
10



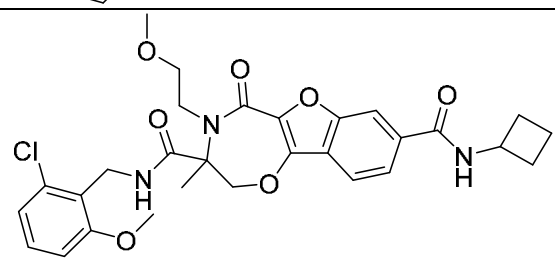
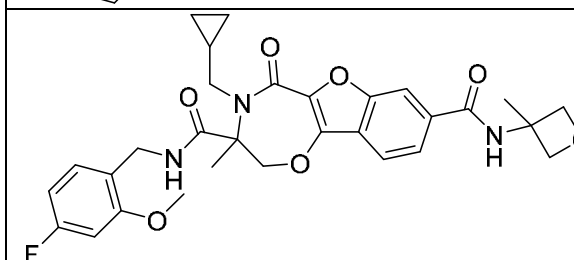
15



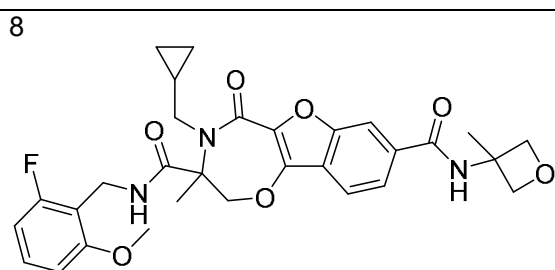
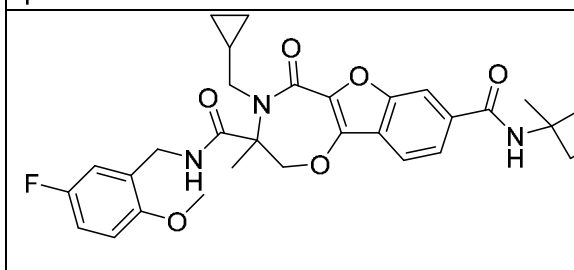
20



25

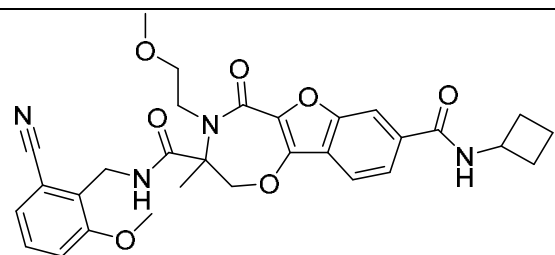
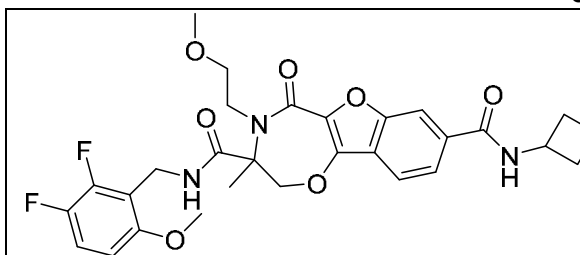


30

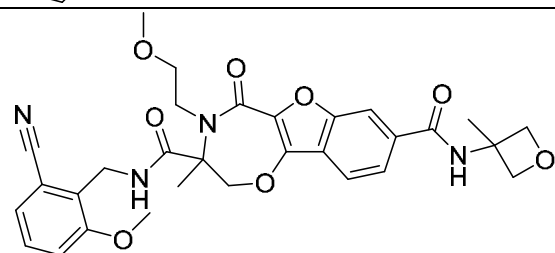
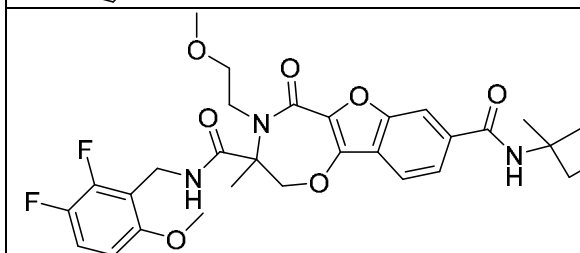


35

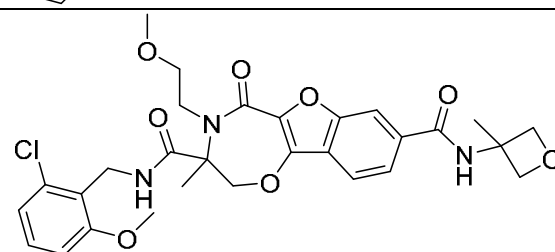
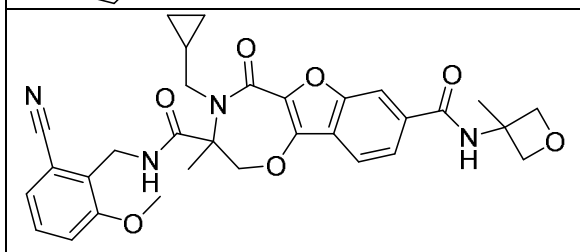
5



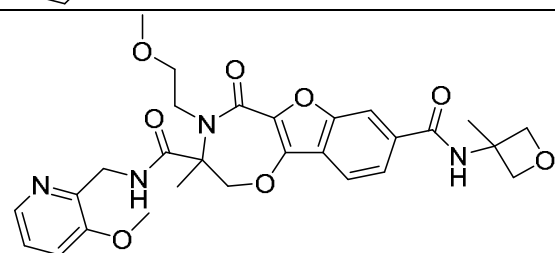
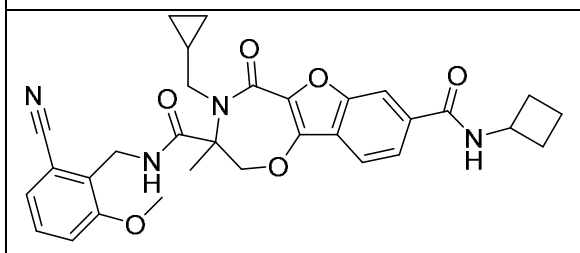
10



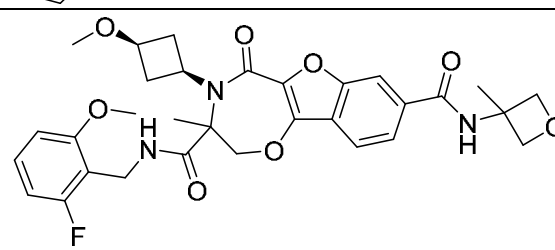
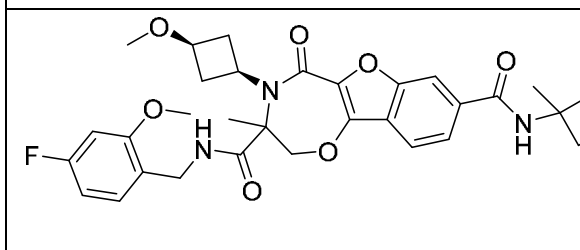
15



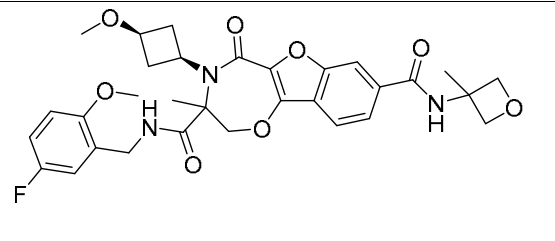
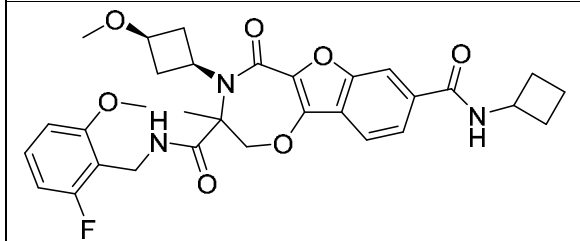
20



25

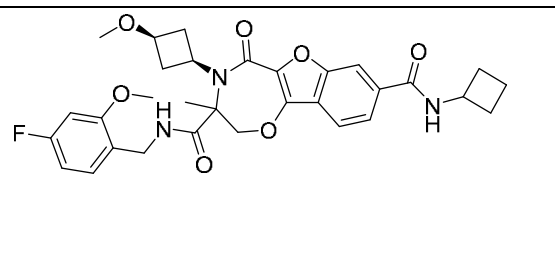
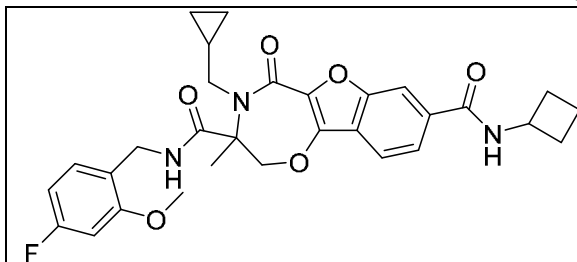


30

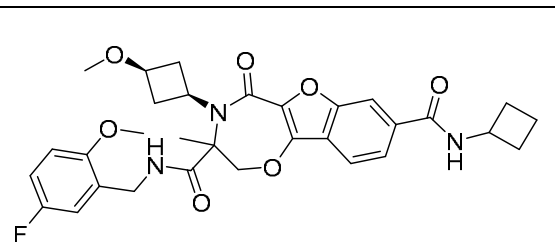
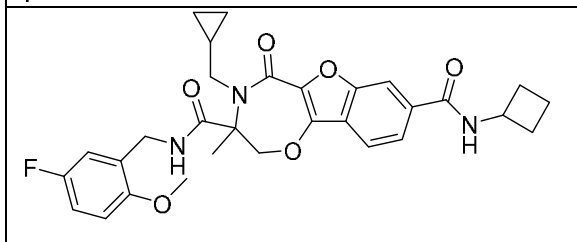


35

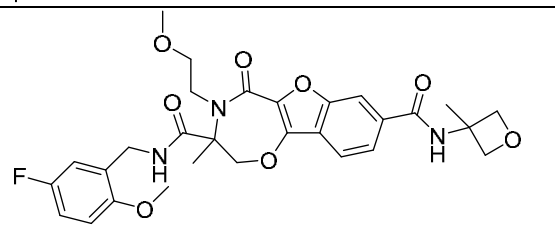
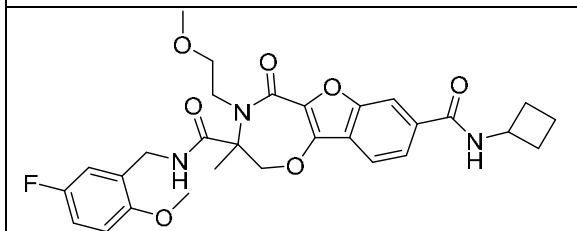
5



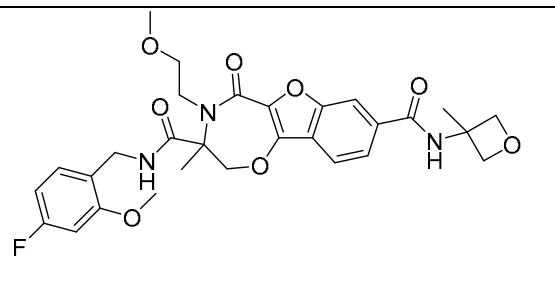
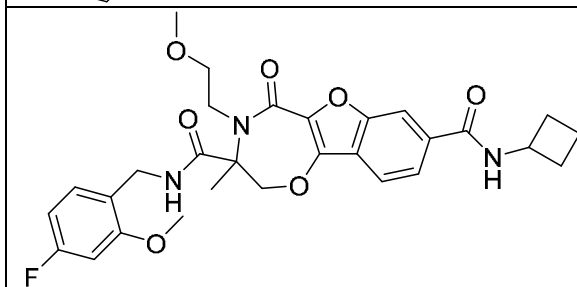
10



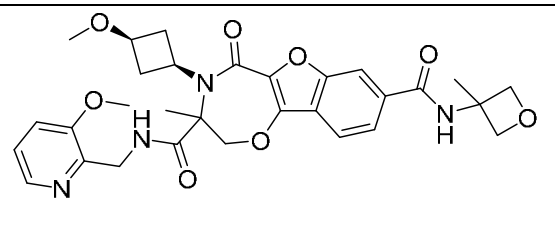
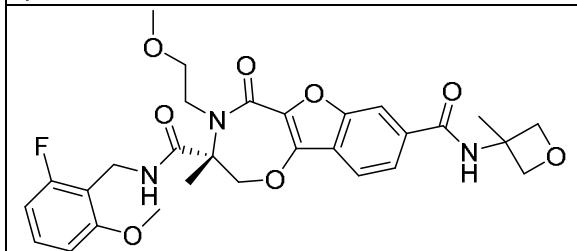
15



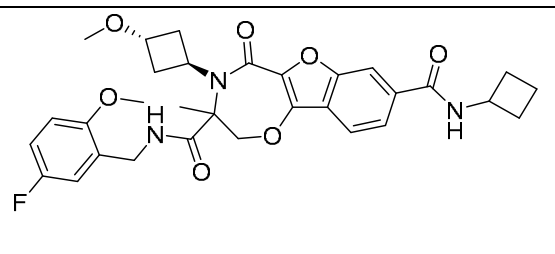
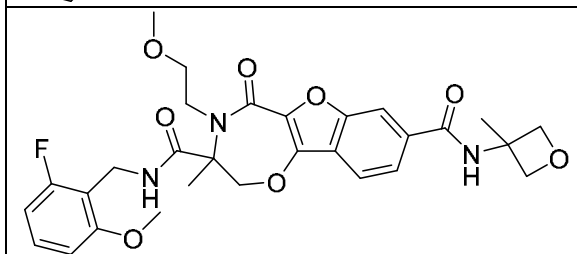
20



25



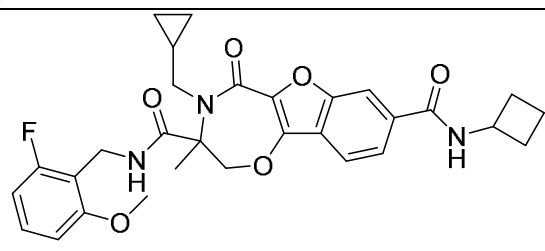
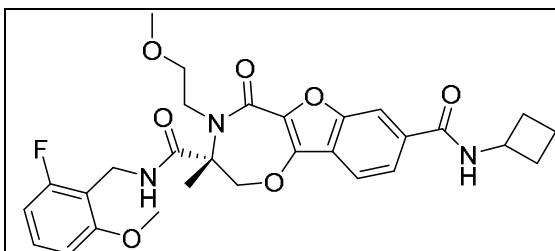
30



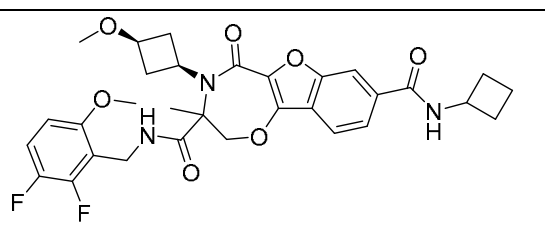
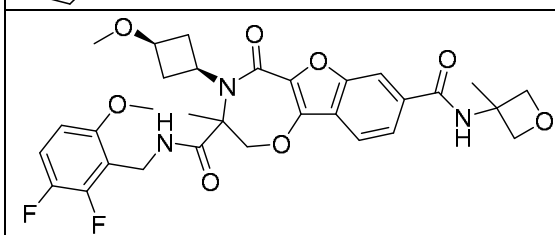
35

10

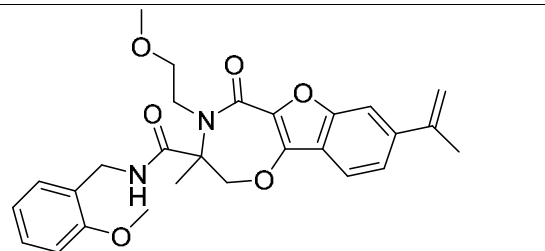
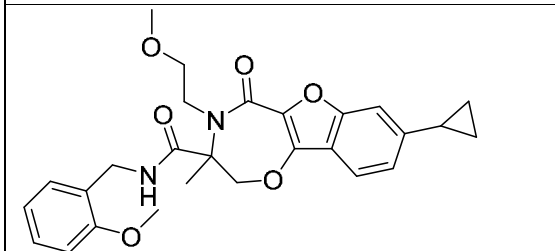
5



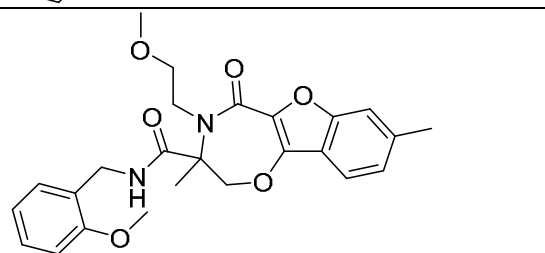
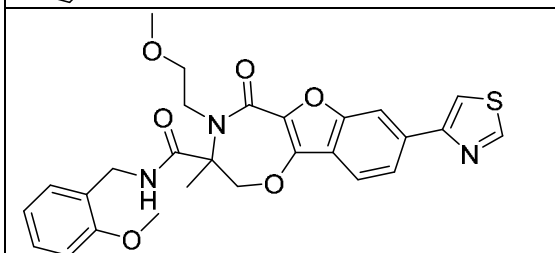
10



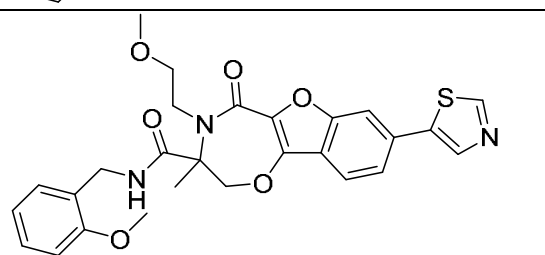
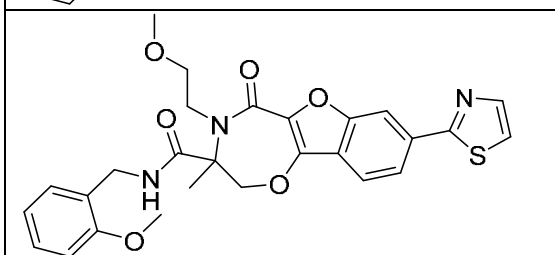
15



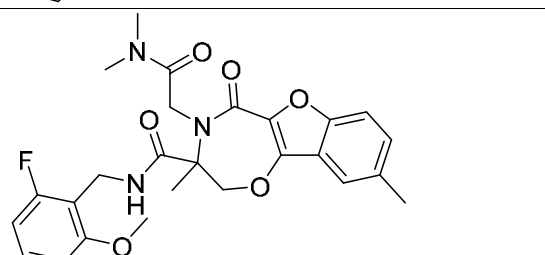
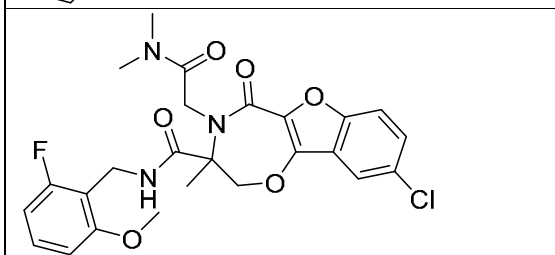
20



25

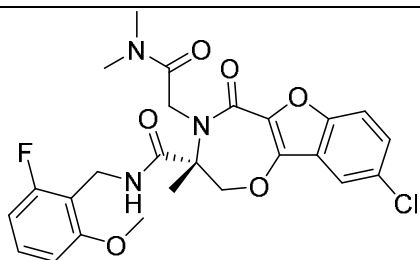


30

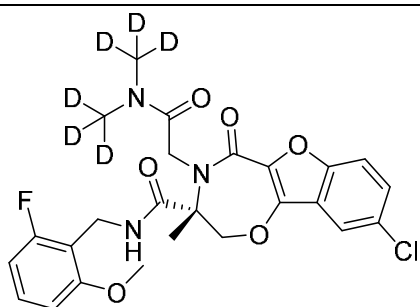


35

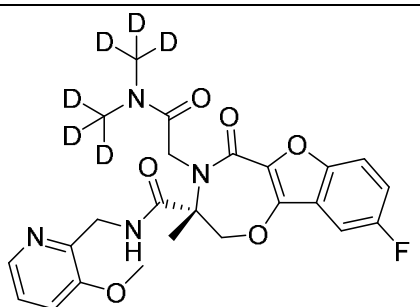
5



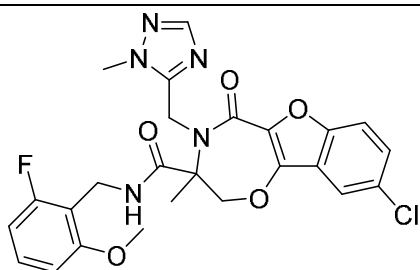
10



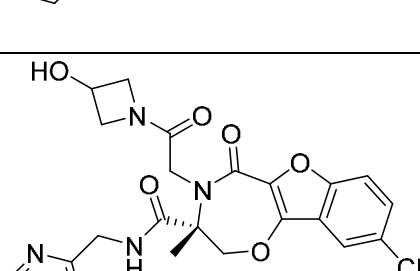
15



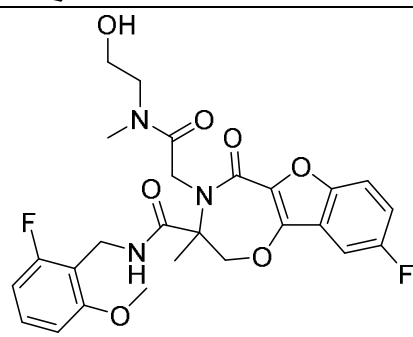
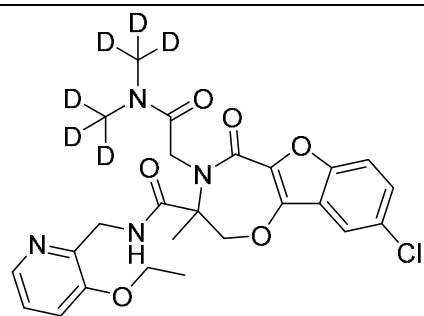
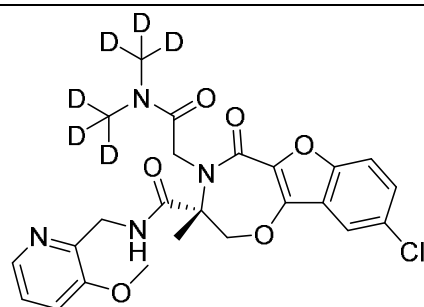
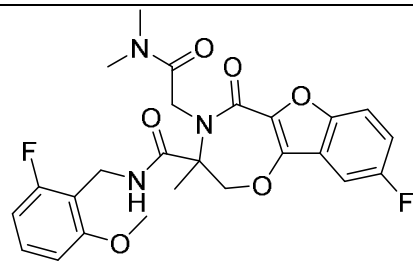
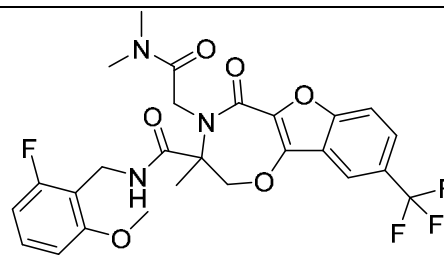
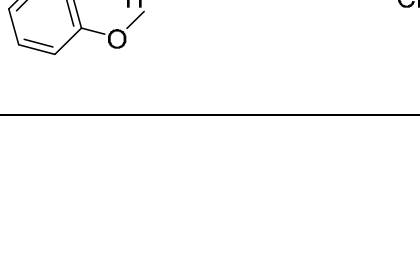
20



25

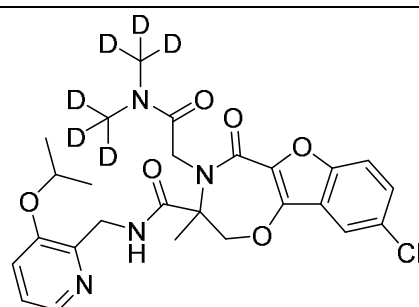
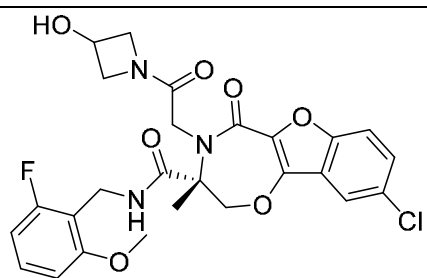


30

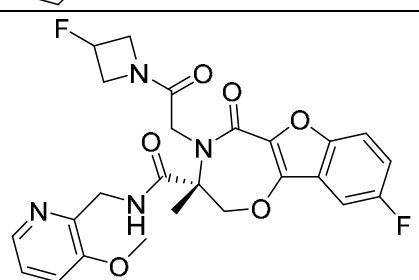
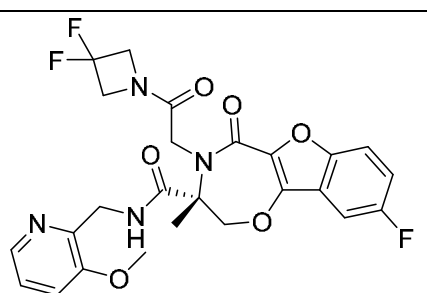


35

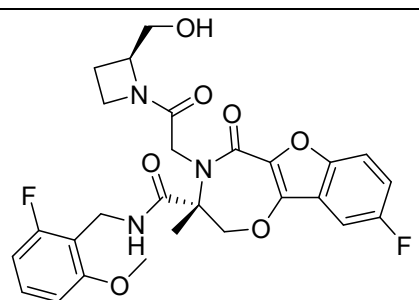
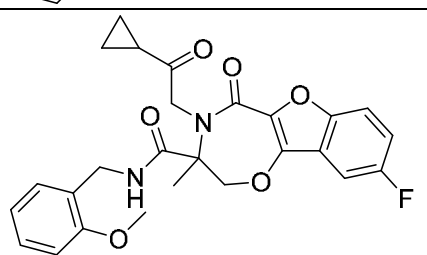
5



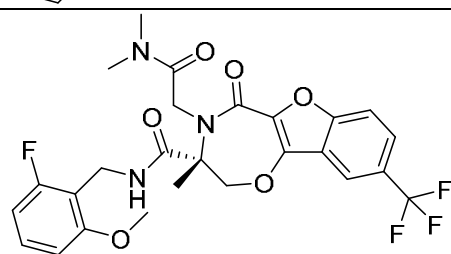
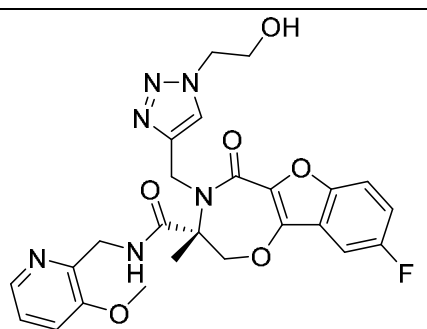
10



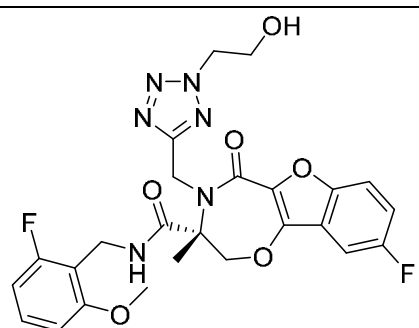
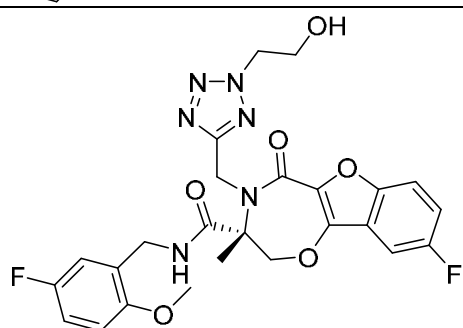
15



20



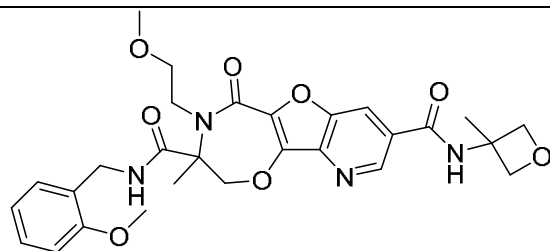
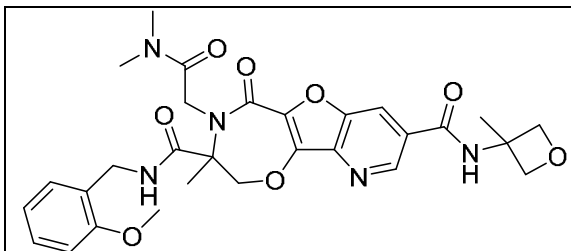
25



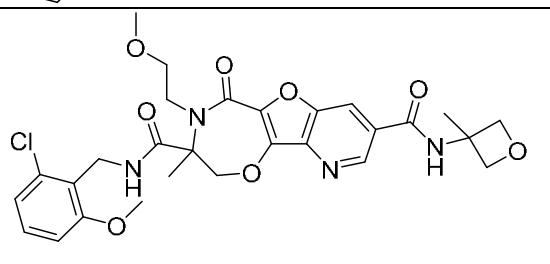
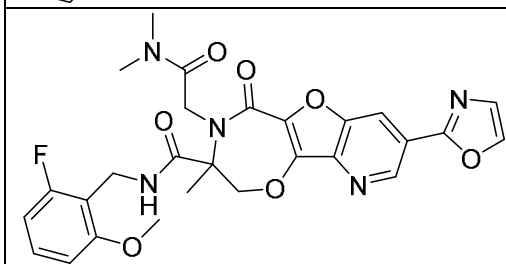
30

35

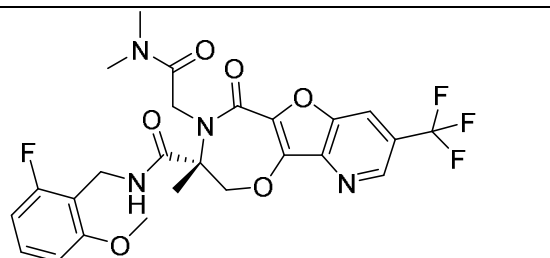
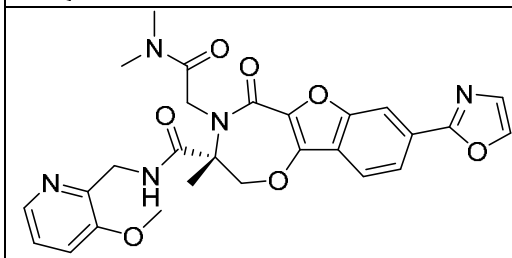
5



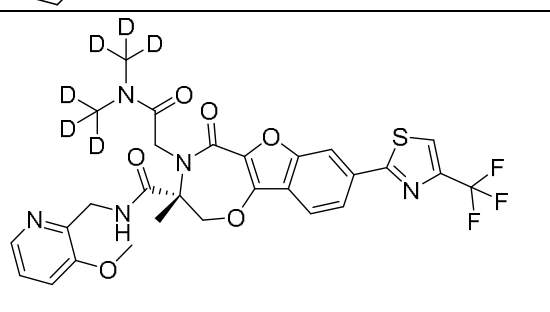
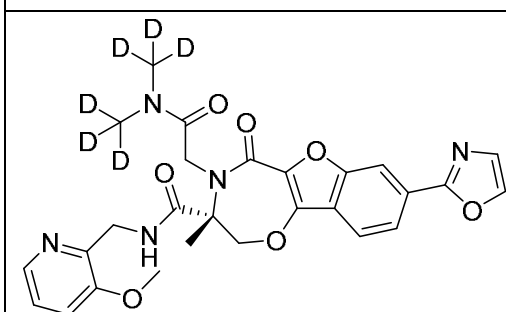
10



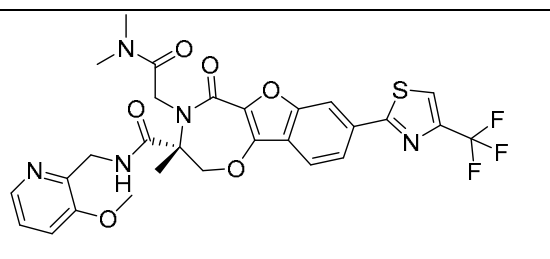
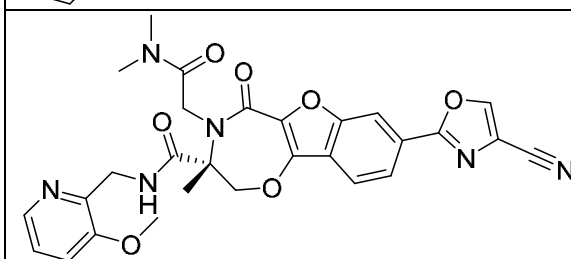
15



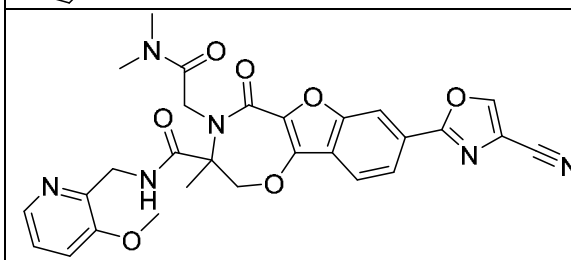
20



25



30



35

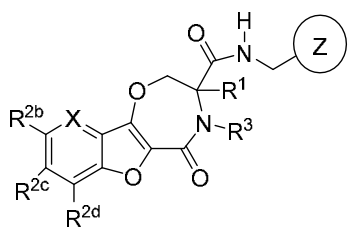
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es un diagrama elipsoide de estructura estereoscópica molecular para un compuesto ejemplar de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ representa alquilo inferior;

X representa C-R^{2a} o N;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno de ellos representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciano, acilo, carboxi, éster o amido;

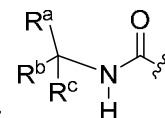
R³ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilalquilo, amidoalquilo, alcoxilalquilo o acilalquilo; y

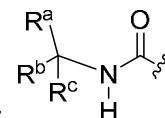
Z representa un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, acilo, carboxi, éster, amido, alcoxi y halo.

En determinadas modalidades, R¹ es metilo.

En determinadas modalidades, X es N. En otras modalidades, X es C-R^{2a}.

En determinadas modalidades, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} representan independientemente hidrógeno, metilo, propenilo, cloro, fluoro, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un



heteroarilo de cinco miembros, ciclopropilo o amido que tiene la estructura: . En determinadas modalidades de este tipo, R^a es hidrógeno o alquilo, y R^b y R^c tomados juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo, ciclobutilo. En determinadas modalidades, R^a es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo. En determinadas modalidades, R^b y R^c tomados en conjunto forman oxetano.

En determinadas modalidades, al menos uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} es el heteroarilo de 5 miembros, tal como tiazolilo u oxazolilo, opcionalmente sustituido con trifluorometilo, cloro o ciano. En tales determinadas modalidades, el heteroarilo de 5 miembros es oxazol-2-ilo, por

ejemplo, 4-cianooxazol-2-ilo.

En determinadas modalidades, R^{2a} es hidrógeno.

En determinadas modalidades, R^{2b} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

En determinadas modalidades, R^{2c} y R^{2d} son cada uno de hidrógeno

5 En determinadas modalidades, R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

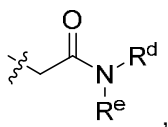
En determinadas modalidades preferidas, si X es $C-R^{2a}$, al menos uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} no es hidrógeno, de modo que el anillo de benzofurano tiene al menos una sustitución distinta de hidrógeno. Por ejemplo, en determinadas modalidades, si X es C-H, entonces preferiblemente uno de R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} no es hidrógeno. En algunas de estas modalidades

10 preferidas, R^{2c} es la sustitución distinta de hidrógeno y es preferiblemente un heteroarilo de 5 miembros tal como oxazolilo, que está opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades, si X es $C-R^{2a}$, entonces R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

En determinadas modalidades preferidas, R^3 es amidoalquilo, tal como un amidoalquilo

15 que tiene la estructura:

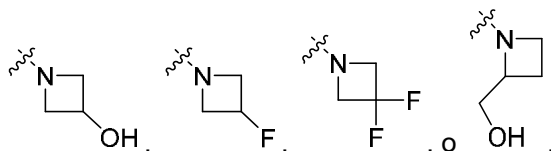


en donde R^d y R^e se seleccionan independientemente de alquilo o hidroxialquilo, preferiblemente alquilo (por ejemplo, metilo), o R^d y R^e juntos forman un anillo heterocíclico. En

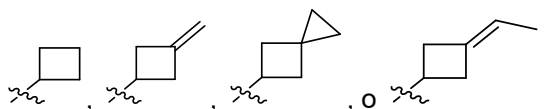
20 tales determinadas modalidades, R^d y R^e son cada uno metilo. En determinadas modalidades, R^d y R^e se enriquecen independientemente en deuterio en uno o más sitios que contienen hidrógeno. Por ejemplo, R^d y/o R^e puede contener una abundancia no natural de deuterio, preferiblemente en donde una posición de hidrógeno es al menos 15 %, al menos 25 %, al

25 menos 50 %, al menos 60 %, al menos 75 % o al menos 80 % de deuterio. En determinadas modalidades, R^d es metilo y R^e es $-(CH_2)_2OH$.

En determinadas modalidades, R^d y R^e tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman una azetidina opcionalmente sustituida con uno o más halo, hidroxilo o hidroxialquilo, por ejemplo:

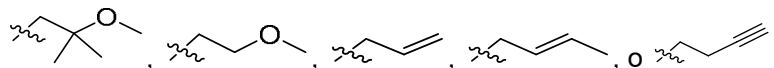


En determinadas modalidades, R^3 es cicloalquilo de C_3-C_6 , por ejemplo:

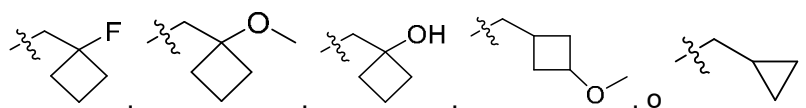


16

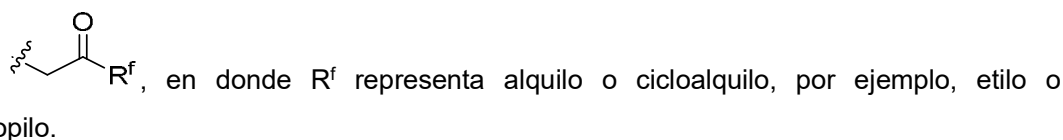
En determinadas modalidades, R^3 es alquilo de C_1-C_6 (incluido, por ejemplo, alquilo de C_1-C_2 o alquilo de C_3-C_6), alquenilo de C_2-C_6 , o alquinilo de C_2-C_6 , opcionalmente sustituido con alcoxi, por ejemplo:



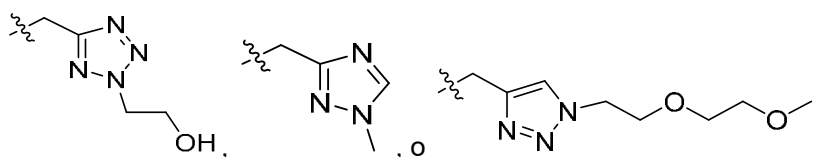
En determinadas modalidades, R^3 es $-CH_2$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o hidroxilo, por ejemplo:



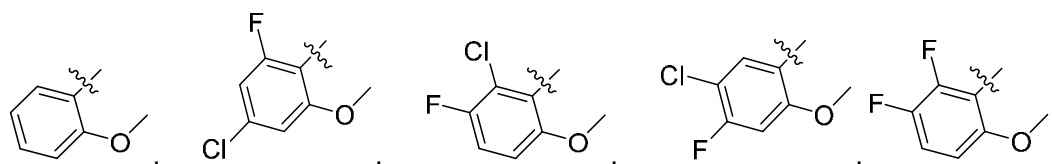
En determinadas modalidades, R^3 es acilalquilo que tiene la estructura:



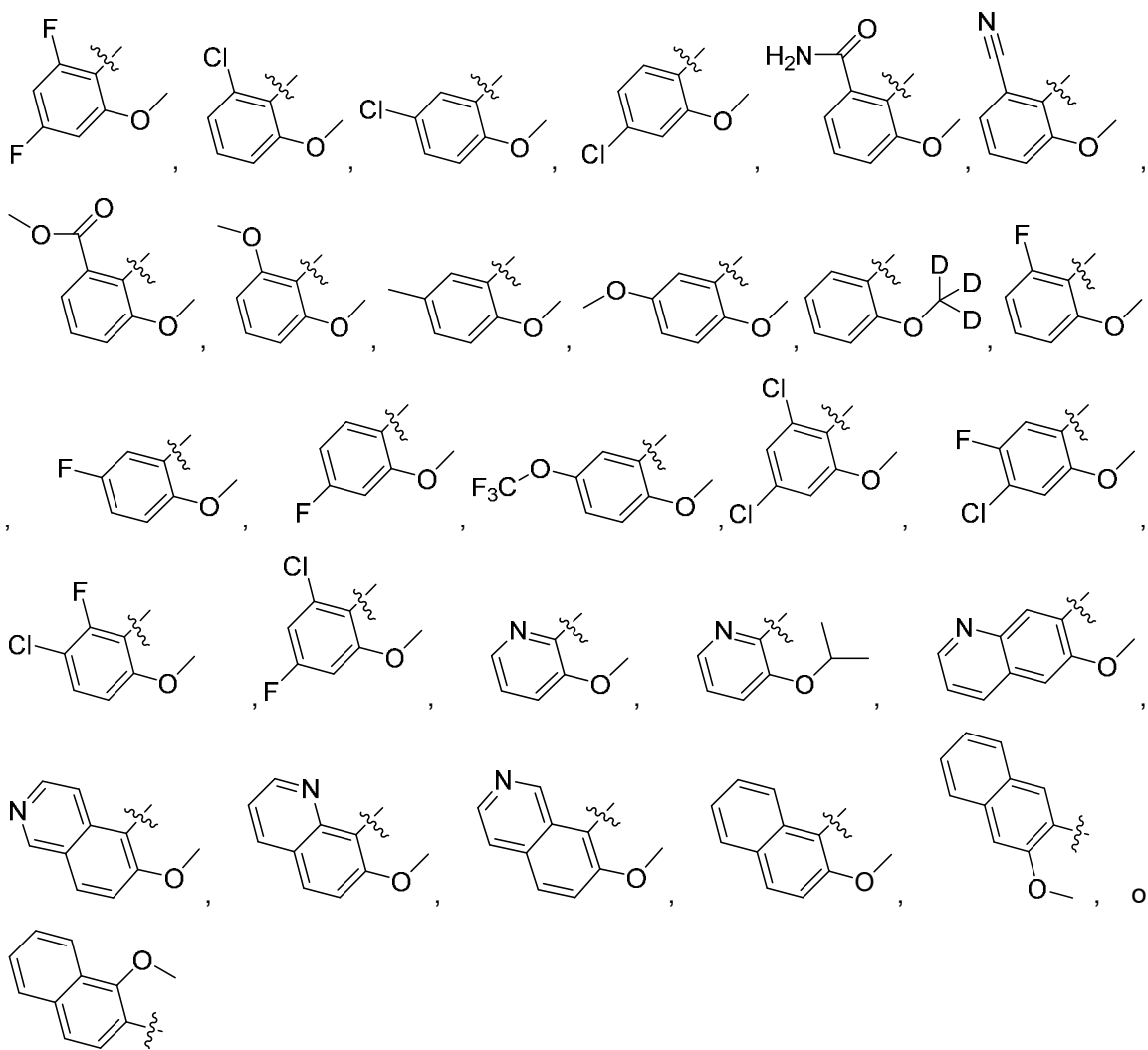
En determinadas modalidades, R^3 representa $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo o alcoxialcoxialquilo. En determinadas modalidades, el heteroarilo es tetrazol, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol. En determinadas modalidades, R^3 es:



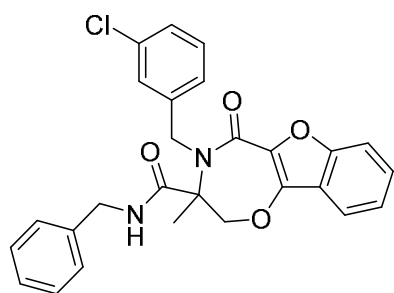
En determinadas modalidades, Z es fenilo, piridinilo, naftilo, isoquinolinilo o quinolinilo, preferiblemente piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalcoxi, amido y ciano. En determinadas modalidades, Z está sustituido con uno o más grupos, o por ejemplo al menos dos grupos, seleccionados de metoxi, isopropiloxi, cloro, fluoro, trifluorometoxi, ciano y carbamoilo. En determinadas modalidades, Z es fenilo sustituido con metoxi y al menos un sustituyente adicional. En determinadas modalidades preferidas, Z es piridilo opcionalmente sustituido con un alcoxi (por ejemplo, metoxi). En determinadas modalidades, Z está mono, di o trisustituido. En determinadas modalidades, Z es:

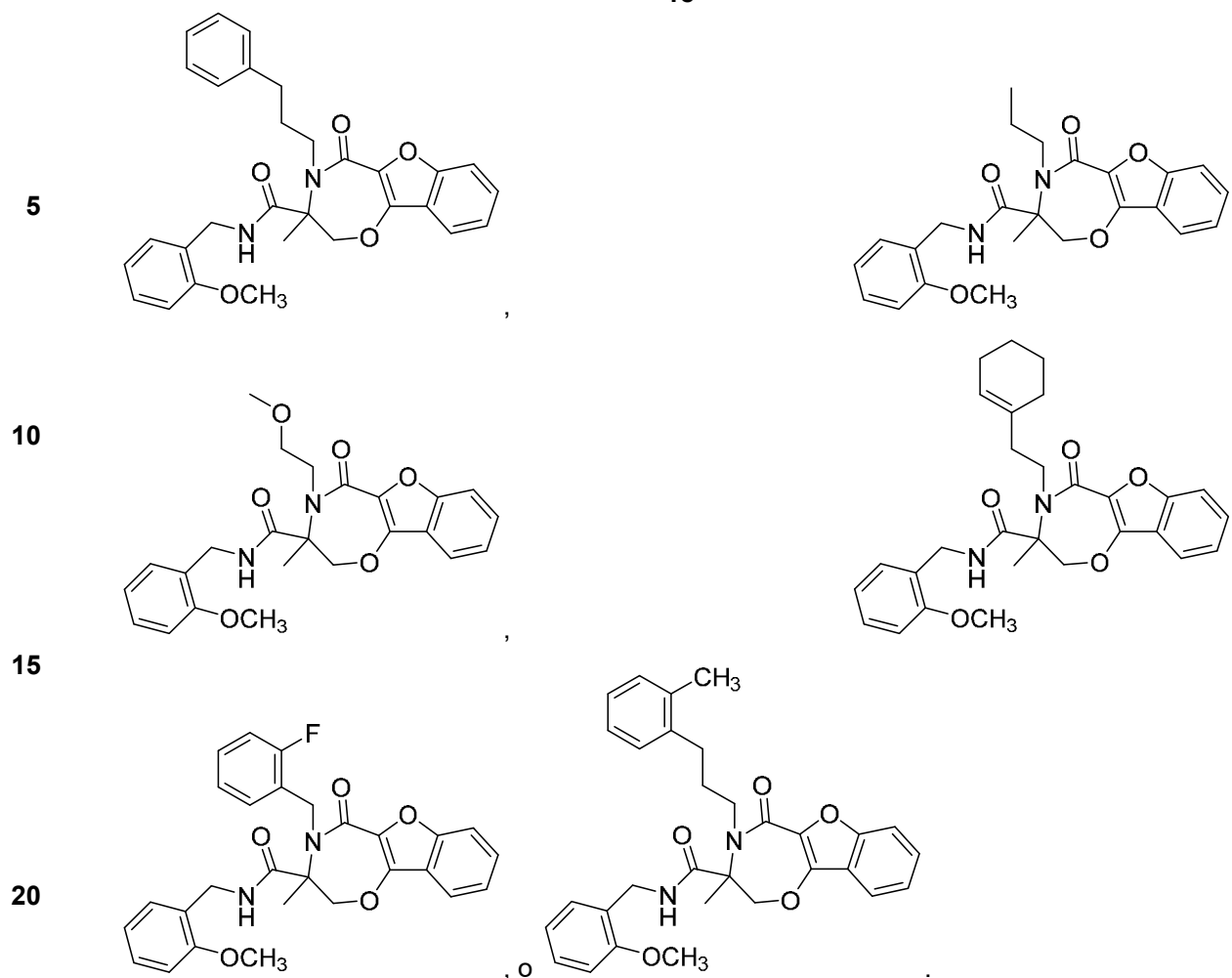


17



En determinadas modalidades, el compuesto de fórmula (I) no es:





Definiciones

A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en esta solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Generalmente, la nomenclatura utilizada en relación con, y las técnicas de, química, cultivo de células y tejidos, biología molecular, biología celular y del cáncer, virología, inmunología, microbiología, farmacología, genética y química de proteínas y ácidos nucleicos, descritas en el presente documento, son aquellas bien conocidas, y comúnmente utilizado en la técnica.

Los métodos y técnicas de la presente divulgación generalmente se realizan, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de esta memoria descriptiva. Ver, p. ej., Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., Nueva York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.",

W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); y Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Los términos químicos utilizados en el presente documento, a menos que se definan de otro modo en el presente documento, se utilizan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Todo lo anterior, y cualquier otra publicación, patente y solicitud de patente publicada a la que se hace referencia en esta solicitud, se incorporan específicamente como referencia en el presente documento. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas sus definiciones específicas.

El término "agente" se utiliza en el presente documento para indicar un compuesto químico (tal como un compuesto orgánico o inorgánico, una mezcla de compuestos químicos), una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, incluidas partes del mismo, así como anticuerpos humanizados, quiméricos y humanos y anticuerpos monoclonales, una proteína o porción de la misma, por ejemplo, un péptido, un lípido, un carbohidrato), o un extracto elaborado a partir de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos animales (particularmente mamíferos). Los agentes incluyen, por ejemplo, agentes cuya estructura se conoce y aquellos cuya estructura se desconoce. La capacidad de dichos agentes para inducir KLF2 y/o vasoprotección puede hacerlos adecuados como "agentes terapéuticos" en los métodos y composiciones de esta divulgación.

Los términos "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren ya sea a un ser humano o a un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como humanos, primates, animales de ganado (incluidos bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

"Tratar" una afección o un paciente se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Tal como se utiliza en el presente documento y como se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no limitarse a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

El término "prevenir" está reconocido en la técnica y, cuando se utiliza en relación con

una afección, tal como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como el cáncer, un síndrome complejo tal como la insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, es bien entendido en la técnica, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa la aparición de, síntomas de una afección médica en un sujeto en relación con un sujeto que no recibe la composición. Así, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico en relación con una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población control no tratada, por ejemplo, en una cantidad estadística y/o clínicamente significativa.

"Administrar" o "administración de" una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto se puede llevar a cabo usando uno de una variedad de métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto o un agente se puede administrar por vía intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, ocular, sublingual, oral (por ingestión), intranasal (por inhalación), intraespinal, intracerebral y transdérmica (por absorción, p. ej., a través de un conducto cutáneo). Un compuesto o agente también puede introducirse apropiadamente mediante dispositivos poliméricos recargables o biodegradables u otros dispositivos, por ejemplo, parches y bombas, o formulaciones, que proporcionen la liberación prolongada, lenta o controlada del compuesto o agente. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, varias veces y/o durante uno o más períodos prolongados.

Los métodos apropiados para administrar una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto también dependerán, por ejemplo, de la edad y/o la condición física del sujeto y de las propiedades químicas y biológicas del compuesto o agente (por ejemplo, solubilidad, digestibilidad, biodisponibilidad, estabilidad y toxicidad). En algunas modalidades, un compuesto o un agente se administra por vía oral, por ejemplo, a un sujeto mediante ingestión. En algunas modalidades, el compuesto o agente administrado por vía oral está en una formulación de liberación prolongada o de liberación lenta, o se administra usando un dispositivo para dicha liberación lenta o prolongada.

Como se usa en el presente documento, la frase "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes de modo que el segundo agente se administre mientras el agente terapéutico administrado previamente todavía es eficaz en el cuerpo (por ejemplo, los dos agentes se administran simultáneamente al paciente, lo cual puede incluir efectos sinérgicos de los dos agentes). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas, ya sea de forma concomitante o secuencial. Por lo tanto, un individuo que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes agentes

terapéuticos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "dosis terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente es una cantidad de un fármaco o agente que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones. La cantidad eficaz precisa necesaria para un sujeto dependerá, por ejemplo, del tamaño, la salud y la edad del sujeto, y de la naturaleza y extensión de la afección que se está tratando, tal como cáncer o MDS. El trabajador cualificado puede determinar fácilmente la cantidad eficaz para una situación dada mediante experimentación rutinaria.

La presente divulgación incluye además compuestos de la divulgación marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la divulgación en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Por ejemplo, uno o más átomos de protio (^1H) en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse por átomos de deuterio (p. ej., uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo de C_{1-6} de Fórmula (I) puede enriquecerse con átomos de deuterio, por ejemplo, enriquecido para $-\text{CD}_3$ en lugar de un grupo metilo $-\text{C}(^1\text{H})_3$ más abundante en la naturaleza).

En determinadas modalidades de los compuestos descritos en el presente documento, ciertos átomos pueden enriquecerse isotópicamente, por ejemplo, para marcaje radioisotópico o para un efecto isotópico metabólicamente beneficioso (por ejemplo, mediante enriquecimiento isotópico con deuterio en un sustituyente de hidrógeno). En tales modalidades, el compuesto puede enriquecerse isotópicamente para el isótopo deseado de manera que al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, o incluso al menos un 90% más de las moléculas del compuesto en la composición tienen el isótopo deseado en la posición indicada.

En algunas modalidades, el compuesto está enriquecido con dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 átomos de deuterio. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto pueden enriquecerse con átomos de deuterio en lugar de átomos de protio.

Se conocen en la técnica métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (Nueva York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos marcados isotópicamente se pueden utilizar en diversos estudios, como espectroscopia NMR, experimentos y/o ensayos de metabolismo.

La sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio por protio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. (ver, por ejemplo, A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312).

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre, así como casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere al alquilo que puede estar sustituido y también cuando el alquilo no está sustituido.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para dar como resultado compuestos químicamente estables que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos establecidos. a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, siempre que resulte una estructura estable.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de uno a seis radicales de hidrógeno en una estructura dada, por el radical de un sustituyente especificado, incluido, pero no limitado a: hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, alquilo, nitro, sililo, acilo, aciloxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, amino, aminoalquilo, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, -OCO-CH₂-O-alquilo, -OP(O)(O-alquilo)₂ o -CH₂-OP(O)(O-alquilo)₂. Preferiblemente, "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de uno a cuatro radicales de hidrógeno en una estructura dada con los sustituyentes mencionados anteriormente. Más preferiblemente, de uno a tres radicales hidrógeno se reemplazan por los sustituyentes mencionados anteriormente. Se entiende que el sustituyente puede sustituirse adicionalmente.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo de C₁-C₁₀ de cadena lineal o grupos

alquilo de C₁-C₁₀ de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo "alquilo" se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ de cadena lineal o grupos alquilo de C₁-C₆ de cadena ramificada. Lo más preferiblemente, el grupo "alquilo" se refiere a grupos alquilo de C₁-C₄ de cadena lineal o grupos alquilo de C₁-C₄ de cadena ramificada. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neo-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo o 4-octilo y similares. Además, el término "alquilo", tal como se utiliza a lo largo de la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones, pretende incluir grupos alquilo no sustituidos y sustituidos, el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo, incluidos grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc.

El término "acilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferiblemente alquilC(O)-.

El término "acilamino" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término "aciloxi" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferiblemente alquilC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, ter-butoxi y similares.

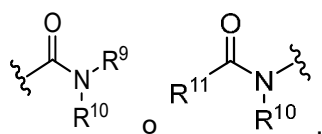
El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término "C_{x-y}" o "C_x-C_y", cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenoilo, alquinoilo o alcoxi, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Alquilo de C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Un grupo alquilo de C₁₋₆, por ejemplo, contiene de uno a seis átomos de carbono en la cadena.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquilS-.

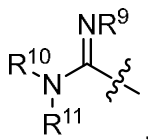
El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo



en donde R⁹, R¹⁰ y R¹¹, cada uno representa independientemente un grupo hidrógeno o

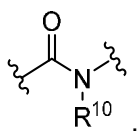
hidrocarbilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo, o R^{10} y R^{11} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

5 El término "amidino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo



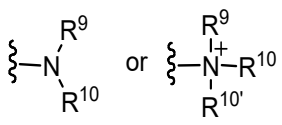
10 en donde R^9 , R^{10} y R^{11} , cada uno representa independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo, o R^{10} y R^{11} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

15 El término "amido", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo



en donde R^{10} representa un grupo hidrógeno o hidrocarbilo.

20 Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas y no sustituidas y a sus sales, por ejemplo, un resto que puede representarse por



25 en donde R^9 , R^{10} y $R^{10'}$ cada uno representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

30 El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

El término "amidoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amido.

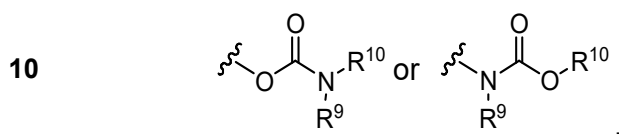
El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

35 El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es

carbono. Preferiblemente el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "azido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-N_3$.

El término "carbamato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo.

El término "carbociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

15 El término "carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y bicíclicos de 8 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, no saturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos
20 adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse entre anillos saturados, no saturados y aromáticos. En una modalidad ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o no saturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, no saturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de
25 carbocíclico. Los "carbociclos" ejemplares incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados ejemplares incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3- eno. Los "carbociclos" pueden sustituirse en una o más posiciones
30 cualquiera capaces de portar un átomo de hidrógeno.

El término "carbociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término "carbonato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo $-OCO_2-$.

35 El término "carboxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-CO_2H$.

Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado.

"Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Normalmente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más normalmente de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, no saturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado se puede seleccionar entre anillos saturados, no saturados y aromáticos. Un grupo "(cicloalquil)alquilo" es un cicloalquilo unido a un grupo alquilo.

El término "éster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)OR⁹ en donde R⁹ representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. Por consiguiente, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, significan halógeno e incluyen cloro, fluoro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por un halógeno.

El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de halógeno.

Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillo único aromático sustituidas o no sustituidas, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, tetrazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo", como se utiliza en el presente documento, significa un átomo

de cualquier elemento distinto del carbono o el hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

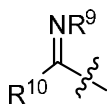
El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

5 Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos
10 policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

15 El término "hidrocarbilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. Así, grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo e incluso trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero
20 sustituyentes como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está enlazado a través del oxígeno, no del carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo
25 alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "imina" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo

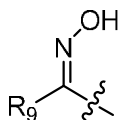


30 en donde R^9 es un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, y R^{10} representa un grupo hidrocarbilo, o R^9 y R^{10} tomado junto con el átomo de N al que R^9 está unido, completa un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "inferior", cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, pretende significar que incluye grupos donde hay diez o
35 menos átomos en el sustituyente, excluyendo los átomos de hidrógeno, preferiblemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos

átomos de carbono, preferiblemente seis o menos. En determinadas realizaciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en el presente documento son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las menciones hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan al contar los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

El término "oxima" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo

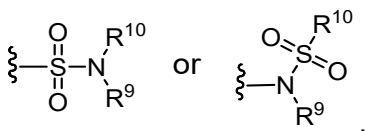


en donde R^9 representa hidrógeno o un grupo hidrocarbilo.

Los términos "policiclilo", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7.

El término "sulfato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})-$.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfona" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra una transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Tal como se utiliza en el presente documento,

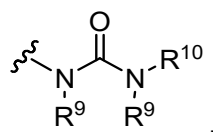
se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más, iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, una azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena hidrocarbonada pueden sustituirse ellos mismos, si fuera apropiado.

El término "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)SR⁹ o -SC(O)R⁹ en donde R⁹ representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", tal como se usa en el presente documento, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza por azufre.

El término "urea" está reconocido en la técnica y puede representarse mediante la fórmula general



en donde R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo.

El término "modular" como se usa en el presente documento incluye la inhibición o supresión de una función o actividad (tal como la proliferación celular), así como la mejora de una función o actividad.

El término "inducir", tal como se usa en el presente documento, incluye la promoción de una función, actividad o expresión de una proteína o enzima particular. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento induce KLF2, por ejemplo, aumenta la expresión de KLF2. La inducción de KLF2 se puede medir de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como un ensayo basado en células. Por ejemplo,

la inducción de KLF2 se puede medir de acuerdo con el ejemplo descrito a continuación.

La frase "farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica. En determinadas modalidades, el término incluye composiciones, excipientes, adyuvantes, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se utiliza en el presente documento para referirse a una sal de adición de ácido o una sal de adición de base que es adecuada para o compatible con el tratamiento de pacientes.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa cualquier sal orgánica o inorgánica no tóxica de cualquier compuesto básico representado por la Fórmula I. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como sales metálicas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácidos mono, di y tricarboxílicos tales como ácido glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, benzoico, fenilacético, cinámico y salicílico, así como ácidos sulfónicos tales como ácidos p-toluenosulfónico y metanosulfónico. Se pueden formar sales mono o diácidas, y dichas sales pueden existir en forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácidas de los compuestos de Fórmula I son más solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y generalmente presentan puntos de fusión más elevados en comparación con sus formas de base libre. La selección de la sal apropiada será conocida por un experto en la técnica. Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, en el aislamiento de compuestos de Fórmula I para uso en laboratorio, o para la conversión posterior en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de cualquier compuesto ácido representado por la Fórmula I o cualquiera de sus intermedios. Bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxido de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoníaco. La selección de la sal apropiada será conocida por un experto en la técnica.

Muchos de los compuestos útiles en los métodos y composiciones de esta divulgación

tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se utiliza en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. La divulgación contempla todas las formas estereoisoméricas tales como formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos, sales, profármacos o mezclas de los mismos (incluidas todas las mezclas posibles de estereoisómeros). Véase, por ejemplo, WO 01/062726.

Además, determinados compuestos que contienen grupos alqueno pueden existir como isómeros Z (zusammen) o E (entgegen). En cada caso, la divulgación incluye tanto mezclas como isómeros individuales separados.

Algunos de los compuestos también pueden existir en formas tautoméricas. Se pretende que dichas formas, aunque no se indiquen explícitamente en las fórmulas descritas en el presente documento, se incluyan dentro del alcance de la presente divulgación.

"Profármaco" o "profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, se hidroliza u oxida, en el huésped después de la administración para formar el compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, compuestos de fórmula I). Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos biológicamente lábiles o escindibles (protectores) en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminorar, desaminar, hidroxilar, deshidroxilar, hidrolizar, deshidrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar o desfosforilar para producir el compuesto activo. Ejemplos de profármacos que utilizan éster o fosforamidato como grupos biológicamente lábiles o escindibles (protectores) se describen en las Patentes Estadounidenses 6,875,751, 7,585,851 y 7,964,580, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia. Los profármacos de esta divulgación se metabolizan para producir un compuesto de Fórmula I. La presente divulgación incluye dentro de su alcance, profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un filtro, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido útil para formular un fármaco para uso medicinal o terapéutico.

El término "Log de solubilidad", "LogS" o "logS" como se usa en el presente documento se usa en la técnica para cuantificar la solubilidad acuosa de un compuesto. La solubilidad acuosa de un compuesto afecta significativamente sus características de absorción y distribución. Una baja solubilidad suele ir acompañada de una mala absorción. El valor LogS es una unidad de logaritmo despojado (base 10) de la solubilidad medida en mol/litro.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones y métodos de la presente invención se pueden utilizar para tratar a un individuo que los necesite. En determinadas modalidades, el individuo es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina fisiológicamente amortiguada u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En modalidades preferidas, cuando tales composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos, o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación tal como tableta, cápsula (incluyendo cápsula para espolvorear y cápsula de gelatina), gránulo, líofilo para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, por ejemplo, un parche cutáneo. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una loción, crema o ungüento. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o para aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Dichos agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizadores o excipientes. La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluido un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos autoemulsionante o un sistema de administración de fármacos automicroemulsionante. La composición farmacéutica (preparación) también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en ella, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son vehículos no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente sencillos de fabricar y administrar.

En algunos casos, la composición farmacéutica puede ser una dispersión sólida. El

término "dispersión sólida" se refiere a un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, en donde un componente está disperso por el otro componente o componentes. Por ejemplo, la dispersión sólida puede ser una dispersión sólida amorfa. El término "dispersión sólida amorfa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a dispersiones sólidas estables que comprenden una sustancia farmacológica amorfa y un polímero. Por "sustancia farmacológica amorfa" se entiende que la dispersión sólida amorfa contiene sustancia farmacológica en una forma de estado sólido sustancialmente amorfa.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivos, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición (preparación) farmacéutica se puede administrar a un sujeto mediante cualquiera de varias vías de administración que incluyen, por ejemplo, oralmente (por ejemplo, empapadas como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, tabletas, cápsulas (incluyendo cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente); subcutáneamente; transdérmicamente (por ejemplo, como un parche aplicado sobre la piel); y tópicamente (por ejemplo, como crema, pomada o spray aplicado sobre

la piel). El compuesto también puede formularse para inhalación. En determinadas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para las mismas se pueden encontrar, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en las patentes allí citadas.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se esté tratando y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación única será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad oscilará entre aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente entre aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, lo más preferiblemente entre aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluidas cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), sellos, píldoras, tabletas, pastillas para chupar (usando una base saborizada, generalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), liófilos, polvos, gránulos, o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Las composiciones o compuestos también se pueden administrar en forma de bolo, electrógeno o pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas (incluyendo cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de

los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardadores de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) agentes complejantes, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; (11) un polímero biocompatible, tales como los utilizados para fabricar dispersiones sólidas amorphas, y (12) agentes colorantes. En el caso de cápsulas (incluidas cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede preparar una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (incluidas cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una

composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas útiles para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, liófilos para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, ciclodextrinas y derivados de las mismas, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que pueda ser necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los atomizadores pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando ya sea una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se usan en el presente documento significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que puede contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Una fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la

absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño y la forma cristalina.

5 Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular
10 empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Para su uso en los métodos de esta invención, los compuestos activos se pueden
15 administrar per se o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99.5 % (más preferiblemente, del 0.5 al 90 %) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. Se han desarrollado y probado varios dispositivos poliméricos de liberación lenta *in vivo* en los últimos años para la administración controlada de medicamentos,
20 incluidos productos biofarmacéuticos proteicos. Se puede usar una variedad de polímeros biocompatibles (incluidos hidrogeles), incluidos polímeros tanto biodegradables como no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo particular.

25 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que
30 incluyen la actividad del compuesto particular o combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto(s) particular que se emplean, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el(los) compuesto(s) particular(es) empleado(s), la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico
35 previo del paciente que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario con conocimientos medios en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar a administrar dosis de la composición o compuesto farmacéutico a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad eficaz del compuesto variará de acuerdo con el peso, sexo, edad e historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, pero no limitarse a, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto de la invención. Se puede administrar una dosis total mayor mediante administraciones múltiples del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosis (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, incorporado en el presente documento como referencia).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis tan eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinadas modalidades de la presente invención, el compuesto activo se puede administrar dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluidos los primates, en particular los humanos; y otros mamíferos tales como equinos, bovinos, porcinos, ovinos, gatos y perros; aves de corral; y mascotas en general.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar solos o administrarse conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico.

La presente divulgación incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables (ver Bergé et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol,

etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y sales de zinc. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales

- 5 metálicas. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido l-ascórbico, ácido l-aspartico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido (+)-canforico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico (ácido decanoico),
- 10 ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido d-glucoheptónico, ácido d-glucónico, ácido d-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido
- 15 isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido l-málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido l-pirolglutámico, ácido salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido l-tartárico, ácido tiociánico,
- 20 ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y de ácido undecilénico.

- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También se pueden preparar mezclas de tales solvatos. La fuente de dicho solvato puede ser el disolvente de cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización, o
- 25 adventicio a dicho disolvente.

- En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 30 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA por sus siglas en inglés), hidroxitolueno butilado (BHT por sus siglas en inglés), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3)
- 35 agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, etilendiamina

Métodos de tratamiento

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición que comprende un compuesto de fórmula (I).

En determinadas modalidades, la enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial es aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedades microvasculares coronarias, angina, hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca, enfermedades microvasculares diabéticas, tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética o neuropatía diabética, o enfermedades autoinmunes, inflamatorias o infecciosas.

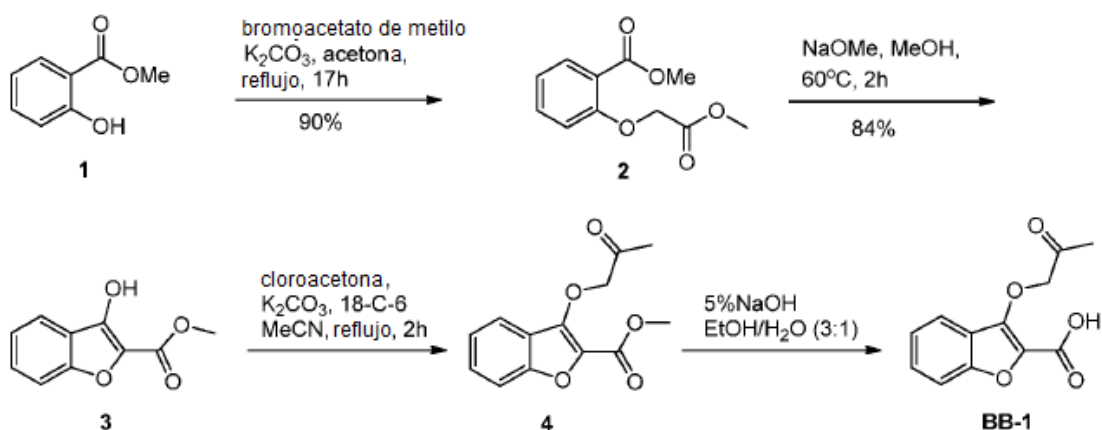
EJEMPLOS

Tabla: Abreviaturas

Abreviatura	Significado
Ac	acetato
ACN	acetonitrilo
br.	señal amplia (NMR)
Boc	ter-butiloxycarbonilo
d	doblete (NMR)
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
dd	doblete de doblete (NMR)
ddd	doblete de doblete de doblete (NMR)
dt	doblete de triplete (NMR)
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA, EtOAc	acetato de etilo
ee	exceso enantiomérico
eq	equivalentes
ESI	ionización por electropulverización (ES)
g	gramos
h, hr (hrs)	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

Abreviatura	Significado
Ac	acetato
ACN	acetonitrilo
HCl	cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alta eficiencia
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
m	multiplete (NMR)
M	Molar
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
N	normal
NMR	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
PE	Éter de petróleo
Ph	fenilo
q	cuarteto (NMR)
qd	cuarteto de doblete (NMR)
rt	temperatura ambiente
R _t , Rt	tiempo de retención
s	singlete (NMR)
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
t	tripleto (NMR)
TEA	triethylamina
td	tripleto de doblete (NMR)
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
δ	cambio químico

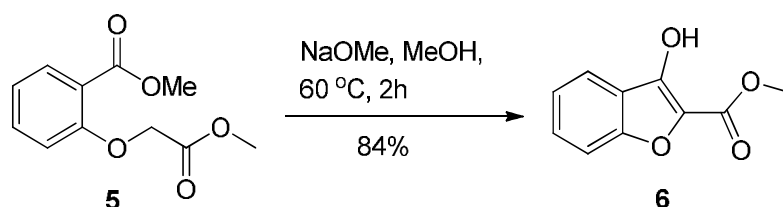
Intermediario BB-1



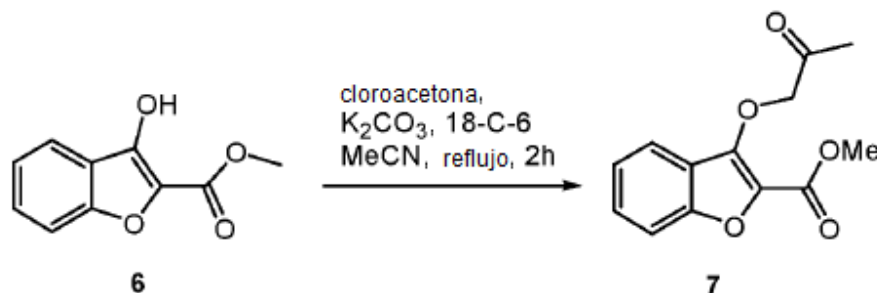
Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (11 g, 7.23 mmol, 1.1 eq) durante 15 minutos a una mezcla agitada de 2-hidroxibenzoato de metilo (10.0 g, 6.57 mmol, 1.0 eq) y carbonato de potasio (13.6 g, 9.85 mmol, 1.5 eq) en acetona seca (100 mL). La mezcla se calentó y se agitó a refluxo durante 17 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción

se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, el cual se diluyó con éter dietílico (200 mL) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar 2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (13.3 g, 90 %).

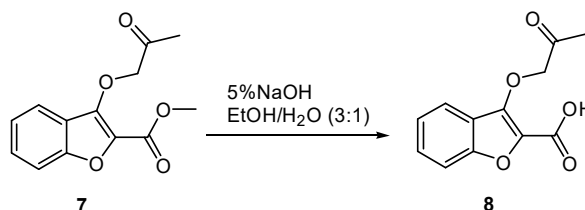
LC-MS: 225.1 [M+H]⁺



A una mezcla de 2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (13.2 g, 58.9 mmol, 1.0 eq) en MeOH (100 mL) se le añadió NaOMe (5 N en metanol, 17.7 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para dar 3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (9.5 g, 84 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 193.1 [M+H]⁺



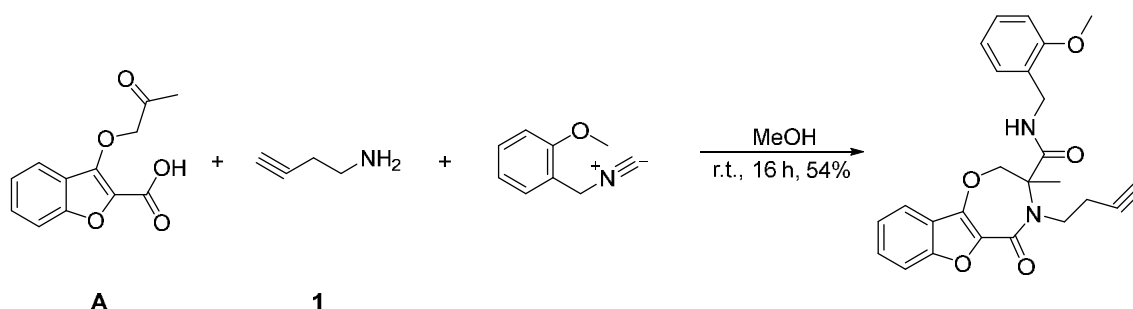
A una mezcla de 3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (7.2 g, 37.5 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (100 mL) se añadió K₂CO₃ (6.21 g, 45 mmol, 1.2 eq), cloroacetona (3.82 g, 41.25 mmol, 1.1 eq.) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (99 mg, 3.75 mmol, 0.1 eq) y la mezcla se colocó en reflujo durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo bruto (9.5 g, 100 %) como un sólido marrón. LC-MS: 249.1 [M+H]⁺



Una solución de 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo bruto (9.5 g, 38.3 mmol, 1.0 eq) en EtOH (30 mL) y NaOH al 5 % en agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente

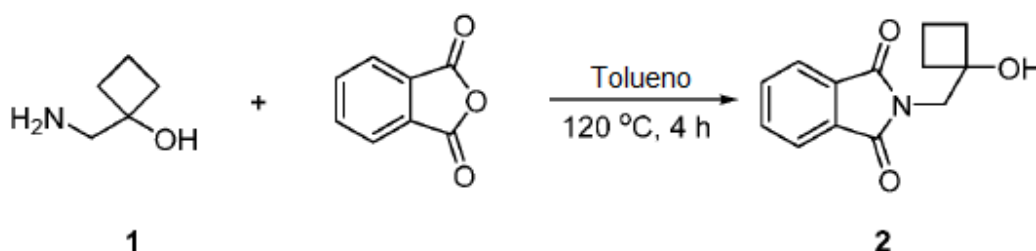
durante 2h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (PE:EA = 2:1) para dar un ácido 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico bruto (2.0 g, 22 %) como un sólido rojo. LC-MS: 235.1 [M+H]⁺

Ejemplo 1



Una mezcla del compuesto ácido 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (1.0 g, 4.27 mmol, 1.0 eq), amina but-3-in-1-amina (295 mg, 4.27 mmol, 1.0 eq), isocianuro de 2-metoxibencilo (628 mg, 4.27 mmol, 1.0 eq) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc = 1:1) para dar el ejemplo 1 (1.01 g, 54 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: 433.3 [M+1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 5H), 3.48 (brs, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.70 (s, 4H).

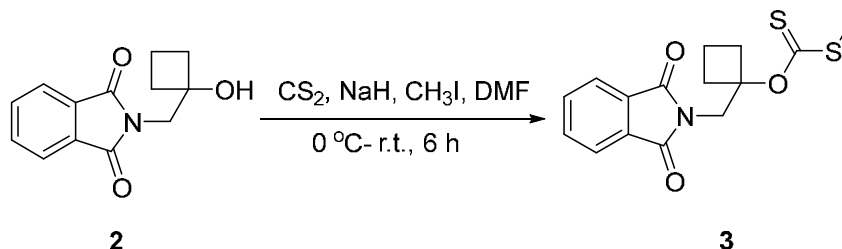
(1-fluorociclobutil)metanamina



A una solución de 1-(aminometil)ciclobutan-1-ol (1.0 g, 9.9 mmol, 1.0 eq) en tolueno (10 mL) se le añadió anhídrido ftálico (1.5 g, 10.1 mmol, 1.02 eq). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA, 50:1 a 4:1) para dar el compuesto 2-((1-hidroxiciclobutil)methyl)isoindolina-1,3-diona (2.0 g, 87 %) como un sólido

blanco. TLC: PE/EA = 4:1, UV; R_f (compuesto 2) = 0.40; LC-MS: 254.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7.96 – 7.81 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 1H).

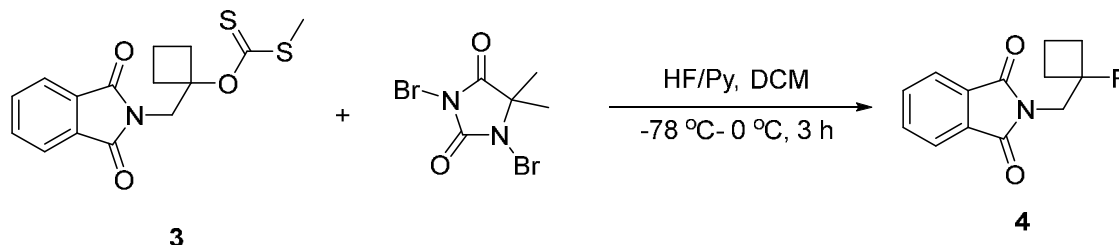
5



10

A una solución de 2-((1-hidroxiciclobutil)metil)isoindolin-1,3-diona (2.0 g, 8.6 mmol, 1.0 eq) en DMF (20 mL) se añadió NaH (60 %, 520 mg, 12.9 mmol, 1.5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió CS_2 (1.3 g, 17.2 mmol, 2.0 eq) a la mezcla a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió CH_3I (1.8 g, 12.9 mmol, 1.5 eq) a la mezcla a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl 1N (50 mL) se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50:1 a 10:1) para dar carbonoditioato de S-metilo de O-(1-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)ciclobutil) (1.7 gramos, 60 %) como un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R_f (compuesto 2) = 0.20; R_f (compuesto 3) = 0.60.

20



25

A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (4.4 g, 15.5 mmol, 5.0 eq) en DCM (30 mL) se le añadió HF/Py (65 %-70 %, 3 mL) en baño de hielo seco y acetona. Se añadió la mezcla de reacción carbonoditioato de S-metilo de O-(1-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)ciclobutil) (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 mL) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH (ac. 2 N, 100 mL), se extrajo con DCM (100 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto 2-((1-fluorociclobutil)metil)isoindolin-1,3-diona (600 mg, 82 %) como un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 20:1, UV; R_f (compuesto 3) = 0.40; R_f (compuesto 4) = 0.60; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7.93 – 7.85 (m, 4H), 3.92

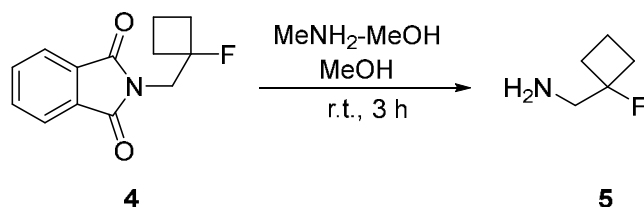
30

35

46

(d, J = 21.8 Hz, 2H), 2.34 – 2.09 (m, 4H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 1H).

5



10

A una solución de 2-((1-fluorociclobutil)metil)isoindolin-1,3-diona (600 mg, 2.6 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió metilamina en metanol (10 M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 50:1 a 10:1) para dar (1-fluorociclobutil)metanamina (30 mg, 11 %) como un aceite incoloro. TLC: DCM/MeOH = 10:1, UV y se tiñó con indenhidrina; R_f (compuesto 4) = 0.95; R_f (compuesto 5) = 0.30; LC-MS: 104.1 $[M+H]^+$.

15

Utilizando los procedimientos e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

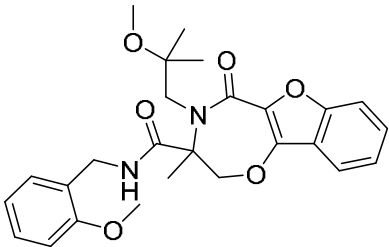
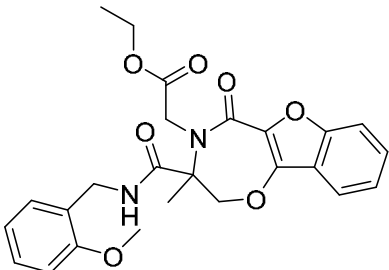
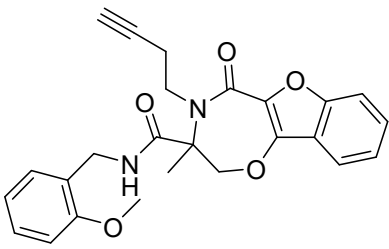
20

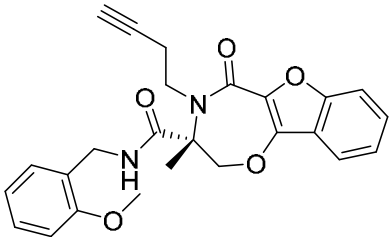
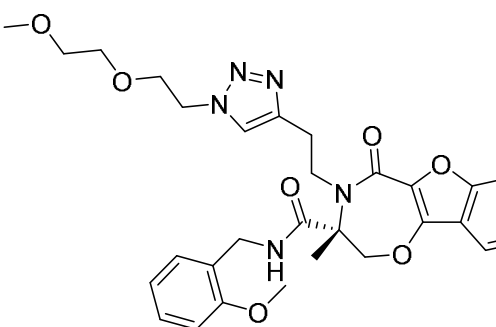
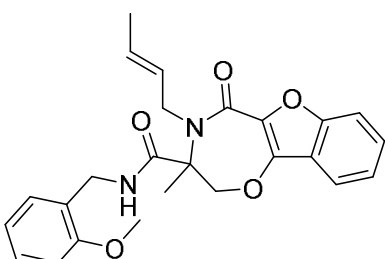
25

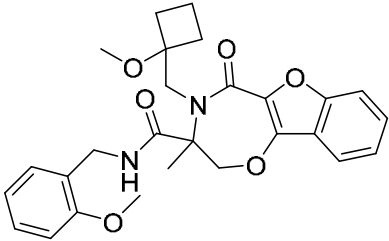
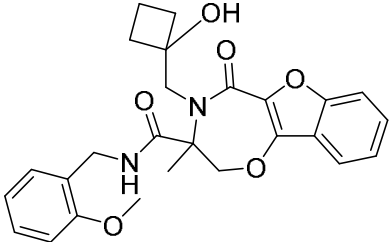
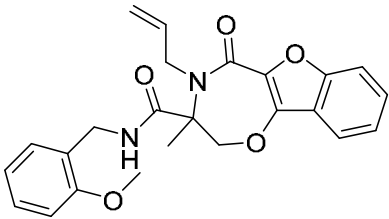
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
2		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.43 – 4.21 (m, 2H), 4.17 – 3.96 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.39 – 2.11 (m, 4H), 1.89 – 1.77 (m, 5H). LC-MS: 467.2 $[M+1]^+$

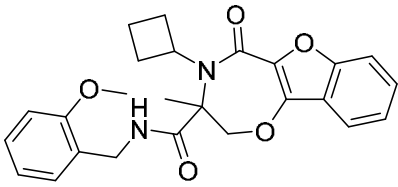
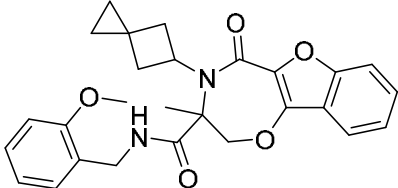
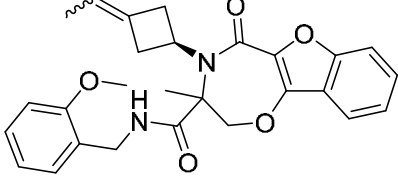
30

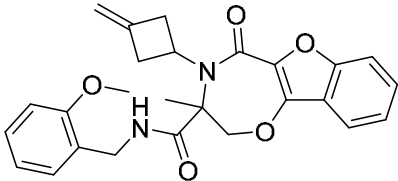
35

5	3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.30 – 3.94 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). LC-MS: 467.2 [M+1] ⁺
10			
15	4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.31 – 4.02 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: 467.1 [M+1] ⁺
20			
25	5		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.72 (t, J = 4 Hz, 1H), 6.5-6.57 (m, 2H), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.73-3.69 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 2.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 433.2 [M+1] ⁺
30			

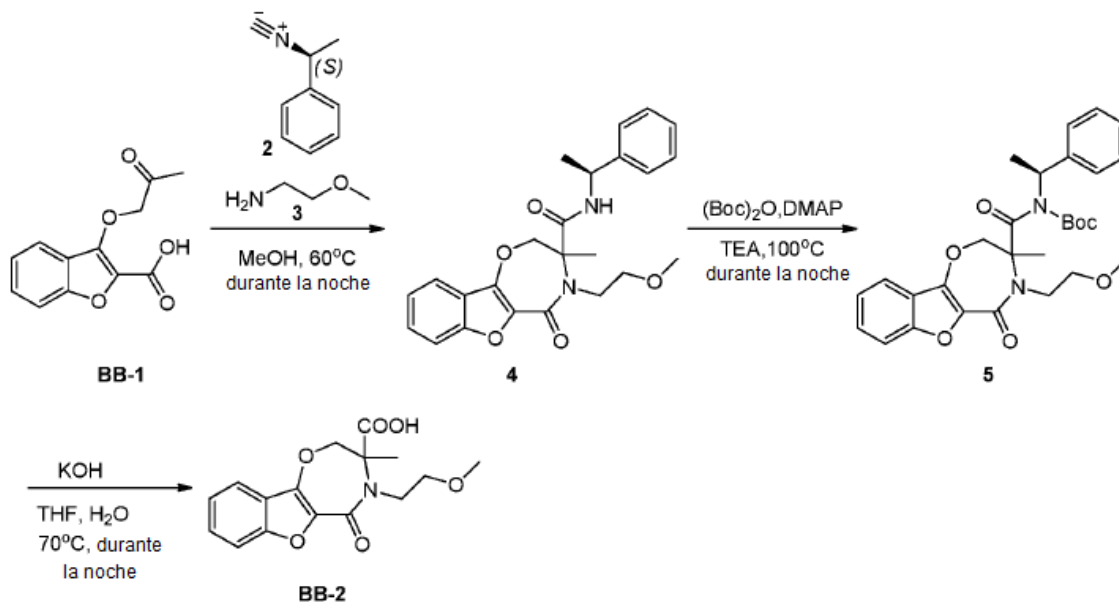
5	6		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.72 (t, J = 4 Hz, 1H), 6.5-6.57 (m, 2H), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.73-3.69 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 2.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 433.2 [M+1] ⁺
10			
15	7		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 478.2 [M+1] ⁺
20			
25	9		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.63-6.51 (m, 2H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.65 – 5.49 (m, 1H), 4.78 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 3H). LC-MS: 435.20 [M+1] ⁺
30			

5	10		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20-8.05 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43-6.25 (m, 1H), 4.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.31 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72 – 1.52 (m, 2H). LC-MS: 479.20 $[\text{M}+1]^+$
10			
15	11		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.01 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.74 – 1.49 (m, 2H). LC-MS: 465.20 $[\text{M}+1]^+$
20			
25	12		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 6.04-5.86 (m, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 2H), 4.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LC-MS: 421.20 $[\text{M}+1]^+$
30			

5 10 13		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 1H), 4.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 3.81 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.97 – 2.78 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H). LC-MS: 435.20 $[\text{M}+1]^+$
15 20 14		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 – 6.54 (m, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 – 3.96 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.91 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.47 – 0.28 (m, 4H). LC-MS: 461.20 $[\text{M}+1]^+$
25 30 15		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.68 – 6.55 (m, 1H), 5.29 – 5.07 (m, 1H), 4.60 – 4.24 (m, 4H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 – 3.30 (m, 2H), 2.84 – 2.46 (m, 2H), 1.58 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.51 – 1.41 (m, 3H). LC-MS: 461.20 $[\text{M}+1]^+$

51		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 – 6.54 (m, 1H), 4.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.48 (m, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 1.58 (s, 3H). LC-MS: 447.20 [M+1] ⁺
----	---	--

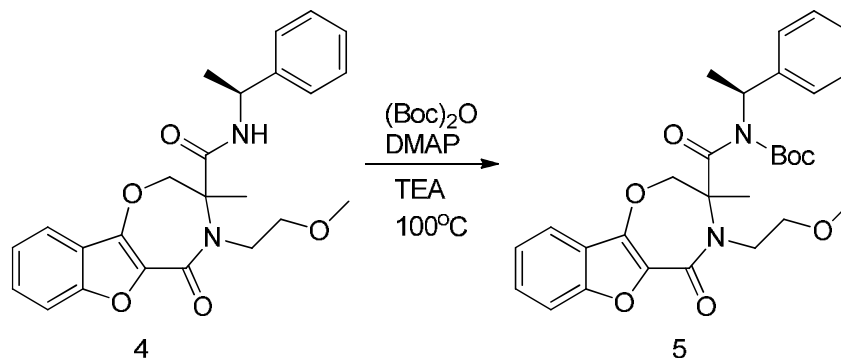
Intermediario BB-2



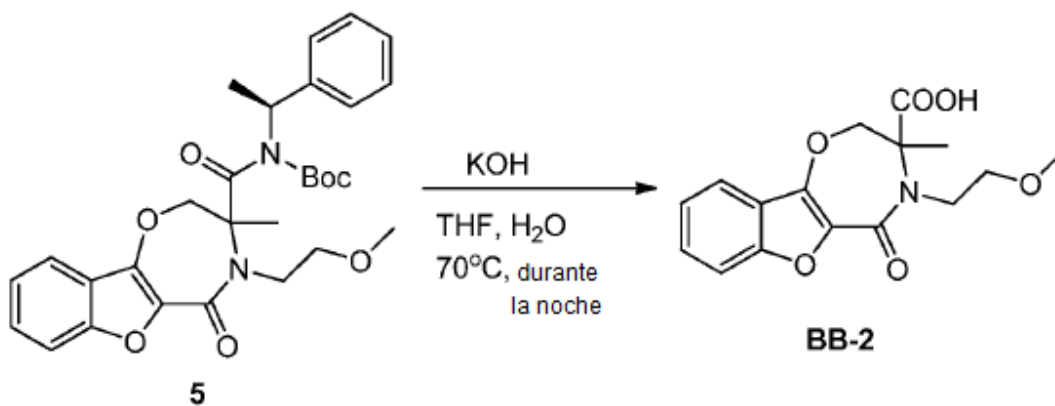
Una mezcla de ácido 3-(2-oxopropoxi)benzofurano-2-carboxílico (220 g, 0.94 mol, 1.0 eq), 2-metoxietilamina (90 g, 1.13 mol, 1.2 eq) y (S)-(1-isocianoetil)benceno (160 g, 1.22 mol, 1.3 eq) en MeOH (1 L) se agitó a 60 °C durante la noche y se concentró a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc, 100:1 a 50:1) para dar 4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-

52

f[1,4]oxazepina-3-carboxamida (240 g, 60 %) como sólido amarillo claro. LC-MS: 423.1 [M+H]⁺; TLC:PE/EA = 1:1, UV; R_f(compuesto 1) = 0.70; R_f(compuesto 4) = 0.40.



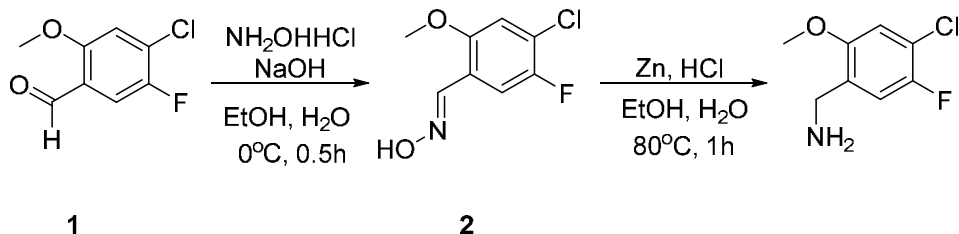
Una mezcla de 4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (240 g, 0.57 mol, 1.0 eq), (Boc)₂O (496 g, 2.28 mol, 4.0 eq), y DMAP (69 g, 0.57 mol, 1.0 eq) en TEA (500 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 1:1) para dar 4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonilo((S)-1-feniletíl)carbamato de ter-butilo (160 g, 54 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 523.1 [M+H]⁺; TLC: PE/EA = 1:1, UV; R_f(compuesto 4) = 0.40; R_f(compuesto 5) = 0.70.



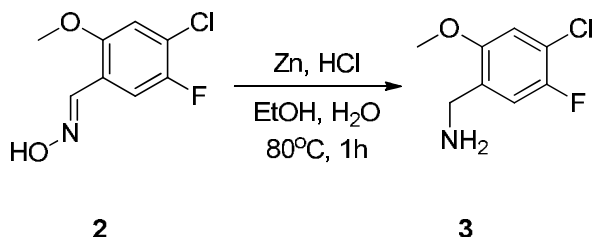
A una disolución de 4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil((S)-1-feniletíl)carbamato de ter-butilo (160 g, 0.31 mol, 1.0 eq) en EtOH (500 mL), se añadió THF (250 mL) disolución de KOH (10 % p/p en H₂O, 500 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, se agregó HCl 6 N para ajustar a pH 1-2. La mezcla se filtró y la torta se lavó con agua (200 mL). El sólido se secó a 25 °C a presión reducida para dar el producto deseado (76 g, 23 %). LC-MS: 320.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 13.28 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 1H), 4.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)metanamina

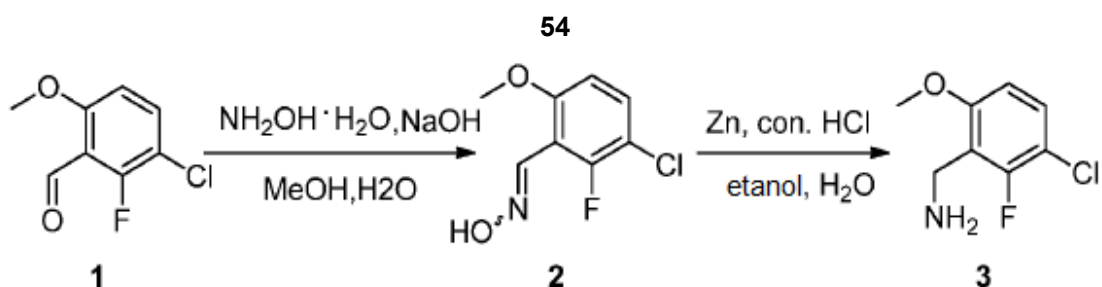


Se disolvió una mezcla de NaOH (192 mg, 4.8 mmol, 3.0 eq) y clorhidrato de hidroxilamina (167 mg, 2.4 mmol, 1.5 eq) en 1 mL de agua y 5 mL de etanol a 0 °C durante 5 min. A la mezcla anterior se añadió 4-cloro-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído (300 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Al final de la reacción (confirmada por TLC), la reacción se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto oxima de (E)-4-cloro-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído (300 mg, 92 %) como un sólido blanco. LC-MS: 204.1 [M+H]⁺ (V1638-085); TLC: PE/EA = 10:1, UV; R_f (compuesto 1) = 0.70; R_f (compuesto 2) = 0.50.

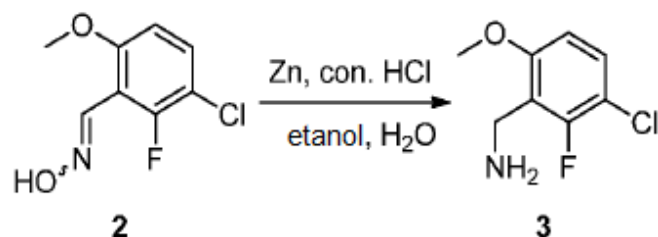


Se disolvió oxima de (E)-4-cloro-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído (300 mg, 1.5 mmol) en EtOH (6 mL) y agua (1 mL). Se añadió gota a gota HCl concentrado (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó 10 minutos antes de añadir Zn en polvo (780 mg, 12 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco (4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)metanamina (280 mg, 98 %). El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R_f (compuesto 2) = 0.50; R_f (compuesto 3) = 0.00; LC-MS: 190.1 [M+H]⁺.

(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)metanamina



10 A una solución de 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (2.0 g, 10.61 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió NaOH (1.3 g, 32.50 mmol, 3.0 eq) y clorhidrato de hidroxilamina (2.2 g, 31.66 mmol, 1.5 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: 204.1 [M+H]⁺.



20 A una solución de oxima de 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (200 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq) en etanol (3 mL) se le añadió HCl concentrado (1 mL) y agua (0.5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió polvo de zinc (383 mg, 5.89 mmol, 6.0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar la sal hidrocloreto de (3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)metanamina (190 mg, 100 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: 190.1 [M+H]⁺.

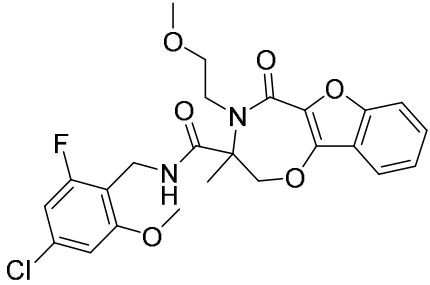
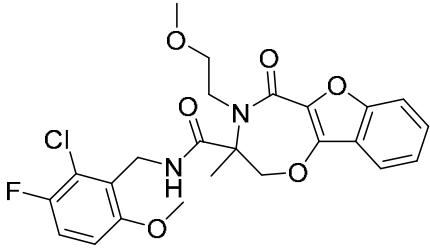
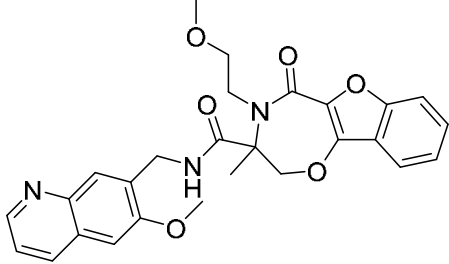
25

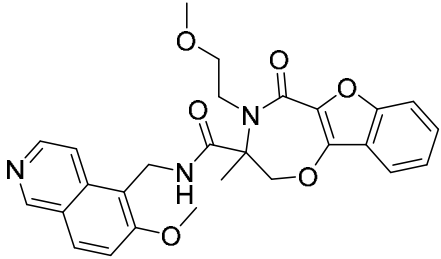
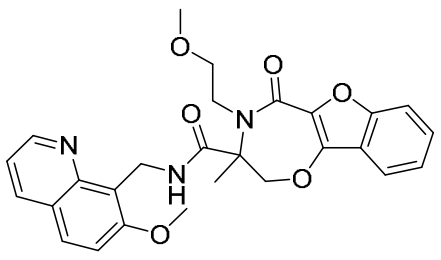
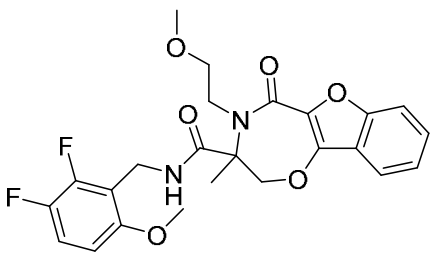
Utilizando los procedimientos e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

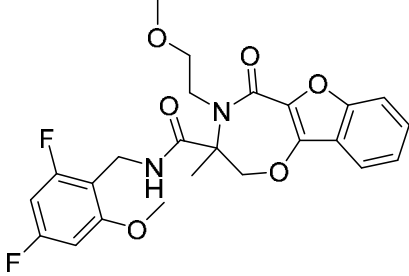
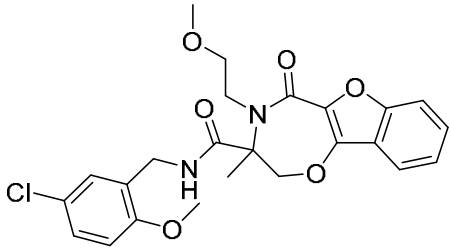
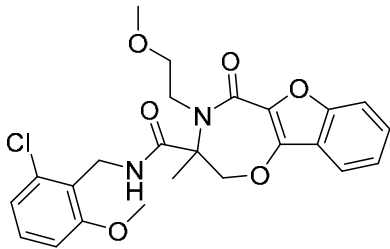
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
---------	------------	------------------

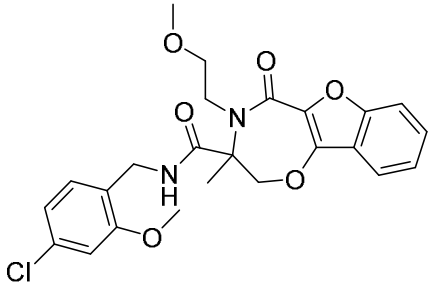
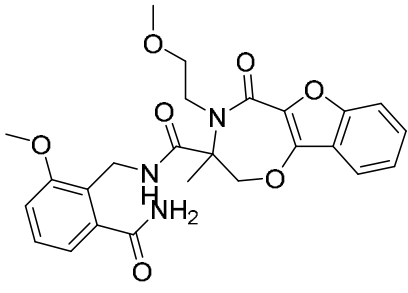
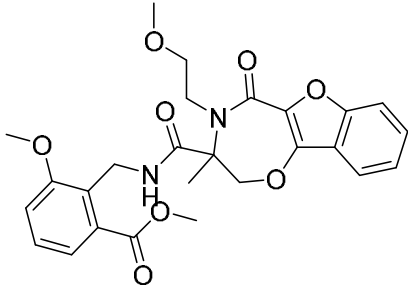
30

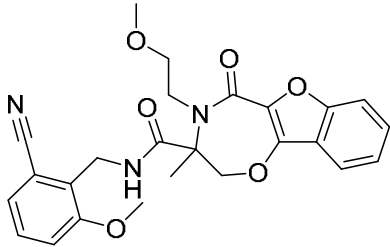
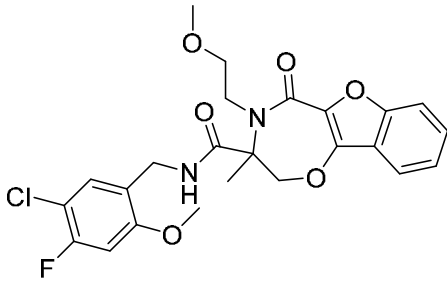
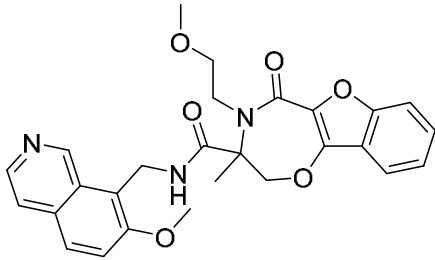
35

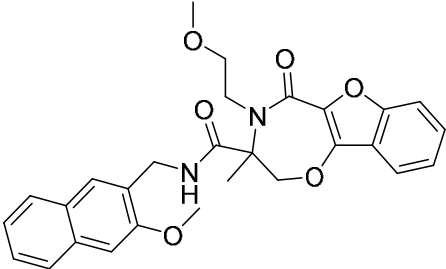
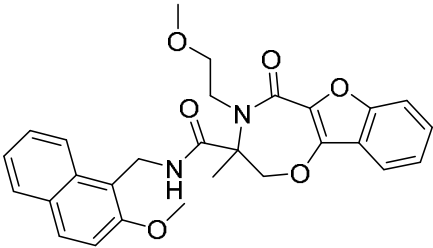
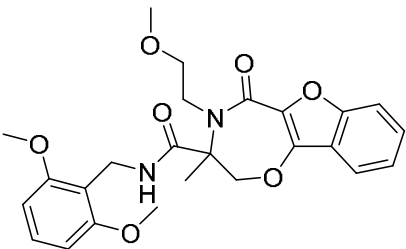
5	16		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.31-6.28 (m, 2H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.79 (ddd, J = 9.8, 5.6, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 491.1 [M+1] ⁺
10	17		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 4.95 – 4.75 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.19 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 491.1 [M+1] ⁺
20	18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (dd, J = 4.1, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 4H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.22 (m, 2H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). LC-MS: 490.1 [M+1] ⁺

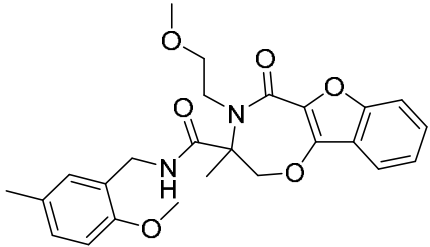
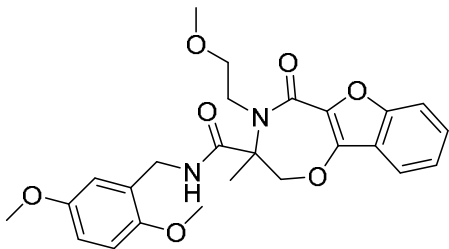
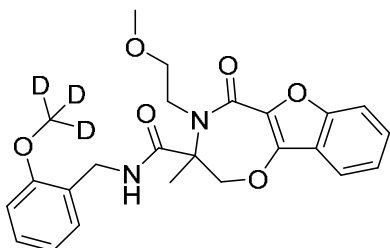
5 10 19		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 4.98 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.25 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 490.2 $[\text{M}+1]^+$
15 20 20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 4H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 490.1 $[\text{M}+1]^+$
25 30 21		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 18.5, 9.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 4.15 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 475.1 $[\text{M}+1]^+$

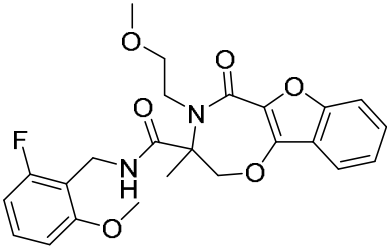
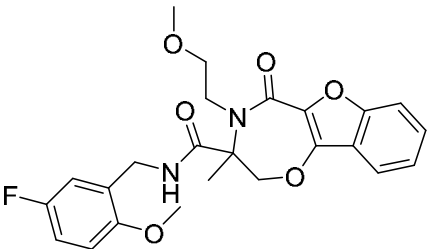
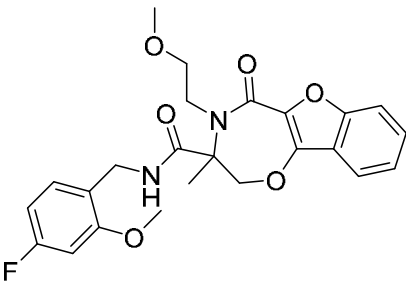
5 22 10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 6.12 – 5.97 (m, 2H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 475.1 $[\text{M}+1]^+$
15 23 20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 473.1 $[\text{M}+1]^+$
25 24 30		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.10 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC-MS: 473.1 $[\text{M}+1]^+$

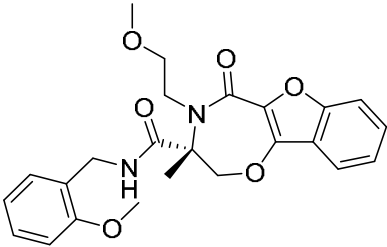
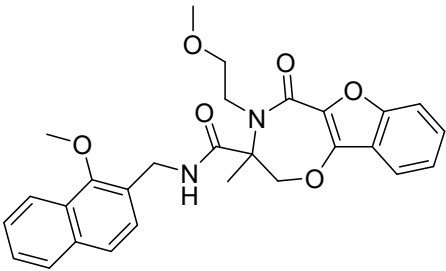
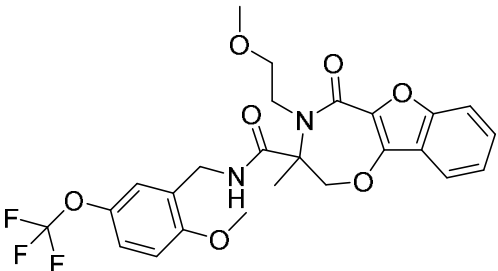
25		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 – 7.36 (m, 4H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.3, 4.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 4H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 473.1 [M+1] ⁺
26		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 6.52 – 6.42 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 482.2 [M+1] ⁺
27		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 5H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC-MS: 497.2 [M+1] ⁺

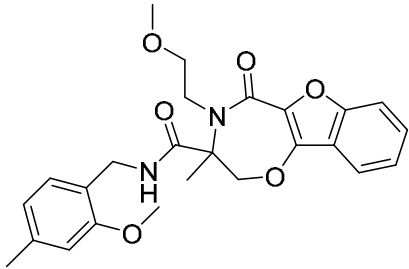
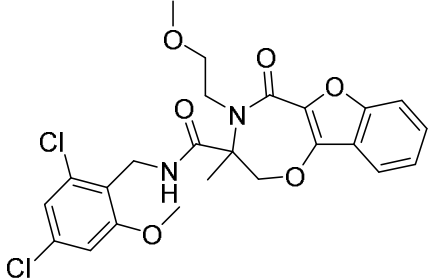
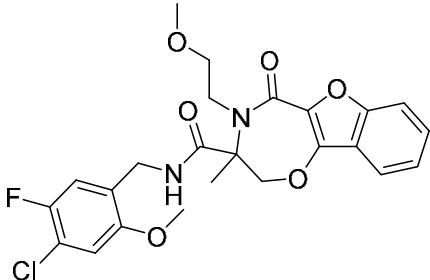
5	28		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.85 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.70 – 6.57 (m, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 464.2 [M+1] ⁺
15	29		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.30 (m, 2H), 4.06 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 4H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 491.2 [M+1] ⁺
25	30		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 490.2 [M+1] ⁺

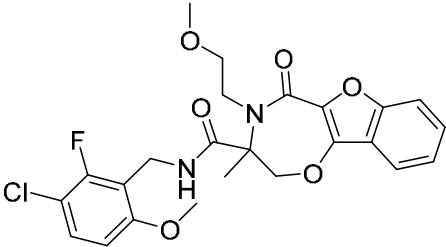
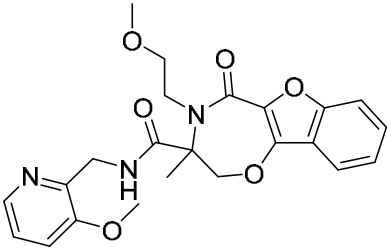
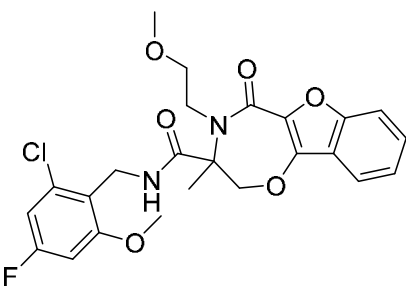
5 31 10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (t, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.5, 6.2, 2.7 Hz, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 4.32–4.30 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.38 – 3.11 (m, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 489.2 $[\text{M}+1]^+$
15 32 20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70–3.67 (m, 1H), 3.57 – 3.37 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). LC-MS: 489.2 $[\text{M}+1]^+$
25 33 30		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.19 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.02 (m, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.67 – 3.50 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). LC-MS: 469.2 $[\text{M}+1]^+$

5 10 34		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 4.28 – 3.96 (m, 3H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 453.2 $[\text{M}+1]^+$
15 20 35		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.01 (m, 3H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 469.0 $[\text{M}+1]^+$
25 30 36		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.18 (m, 2H), 4.11 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 442.2 $[\text{M}+1]^+$

5 10 37		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.57 – 6.35 (m, 2H), 4.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.18 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 457.2 $[\text{M}+1]^+$
15 20 38		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (dt, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 457.2 $[\text{M}+1]^+$
25 30 39		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 7.5, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 457.2 $[\text{M}+1]^+$

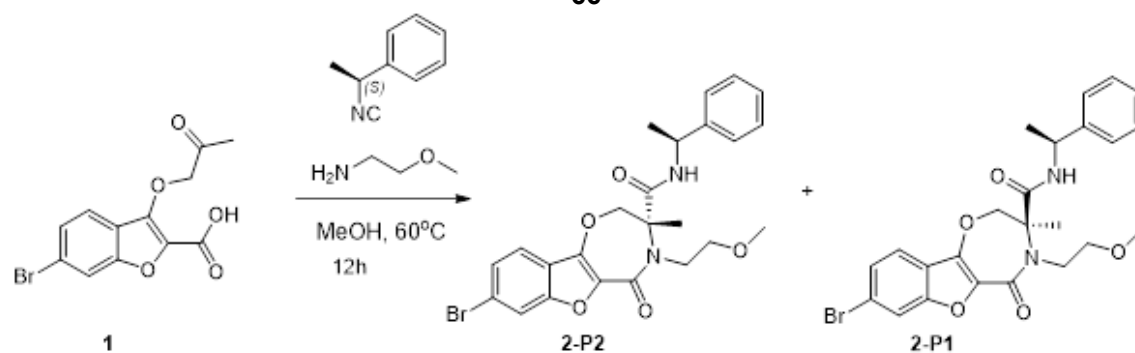
5 40 10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.00 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 438.99 $[\text{M}+1]^+$
15 41 20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). LC-MS: 489.2 $[\text{M}+1]^+$
25 42 30		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 4.19 – 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 523.1 $[\text{M}+1]^+$

5 10 43		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.0, 4.7, 3.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 453.0 [M+1]⁺
15 20 44		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.98 – 4.73 (m, 2H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 507.0 [M+1]⁺
25 30 45		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.28 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 – 3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 491.10 [M+1]⁺

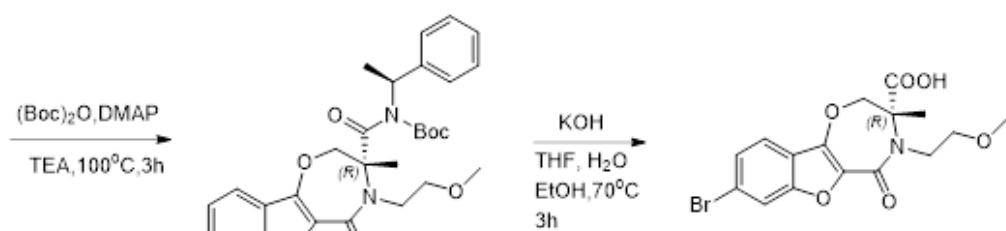
5	46		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 – 3.46 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 491.10 [M+1] ⁺
10	47		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 4.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.44 (qd, J = 17.1, 4.5 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 440.10 [M+1] ⁺
15	48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.71 (m, 2H), 4.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: 491.13 [M+1] ⁺
20			
25			
30			

Intermediario BB-3

5



10

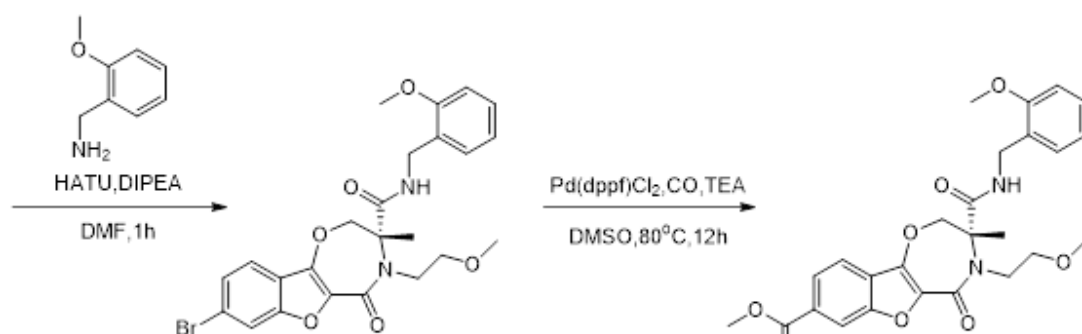


15

3-P2

4-P2 (BB-3-R)

20

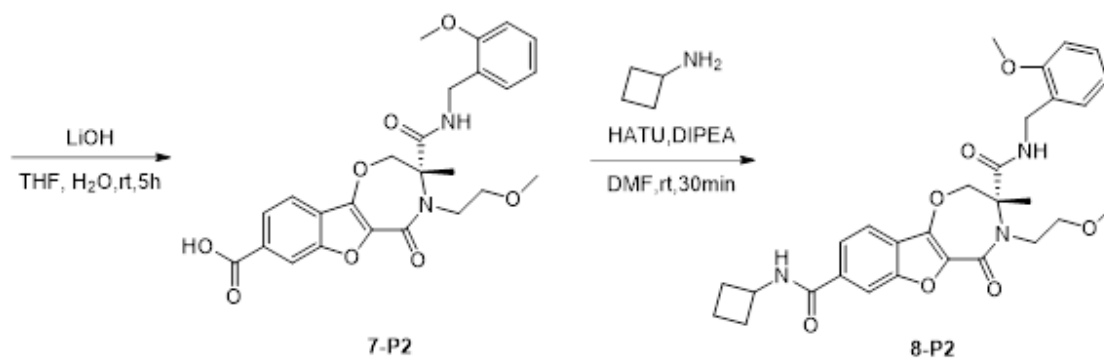


25

5-P2

6-P2

30



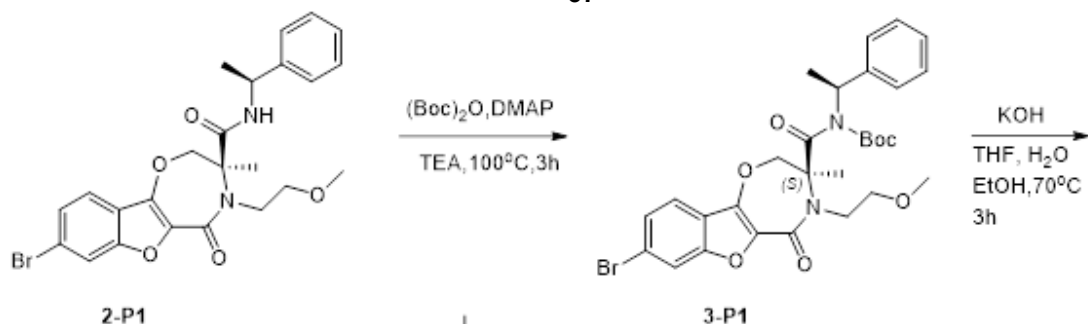
7-P2

8-P2

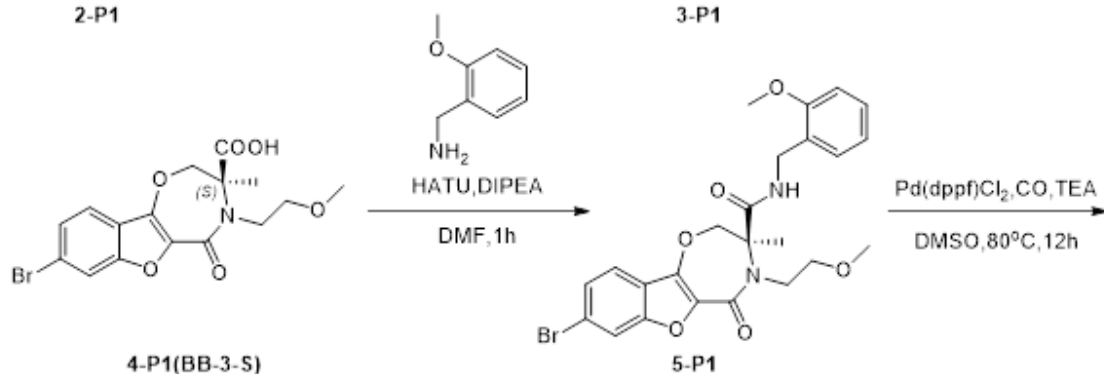
35

67

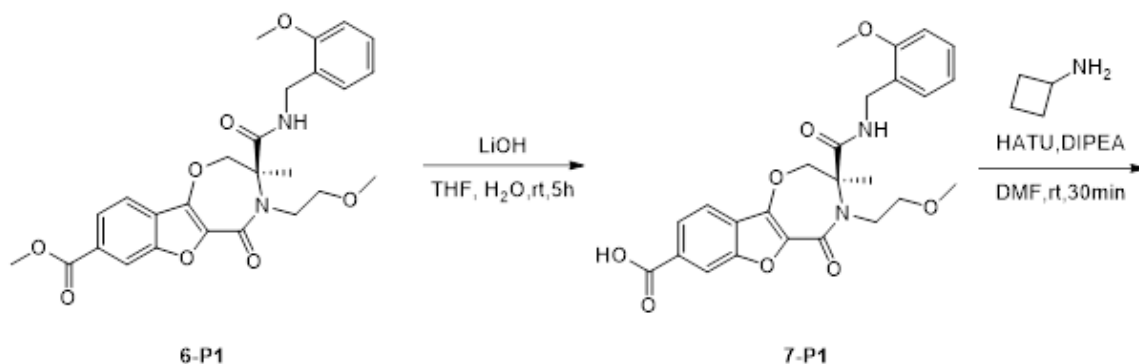
5



10



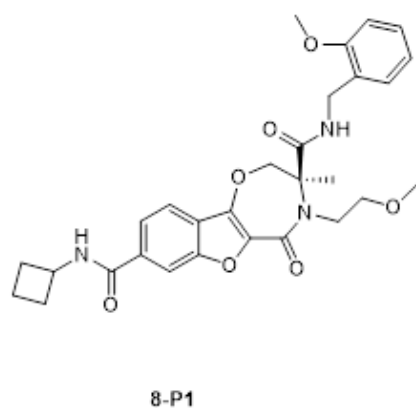
15



20

25

30



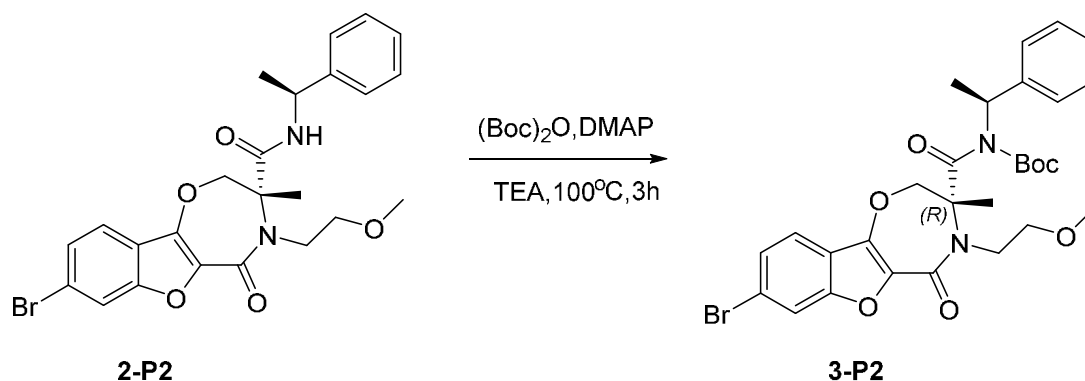
35

Una mezcla de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (4 g, 12.8 mmol, 1.0 eq), (S)-(1-isocianoetil)benceno (2.2 g, 16.6 mmol, 1.3 eq), 2-metoxietanamina (1.4 g, 19.2 mmol, 1.5 eq) en MeOH (50 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se

concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 1) para proporcionar (R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (2-P2) (670 mg, 10 %), (S)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (2-P1) (580 mg, 9 %) como un sólido marrón. LC-MS: 501.1 [M+1]⁺. La resolución quiral de 2-P1, 2-P2 se llevó a cabo utilizando una columna quiral OD-H (4.6 mm x 252 mm), 40Pre MeOH FA; flujo de 1.0 mL/min, monitorizado a 254 nm.

El pico 1 (pico frontal) se denominó 2-P1 (6.644 min, 100 % ee). LC-MS: 517.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 5.04 – 4.70 (m, 2H), 4.33 – 4.06 (m, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 1H), 3.62 – 3.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

El pico 2 (segundo pico) se denominó 2-P2 (7.410 min, 97 % ee).

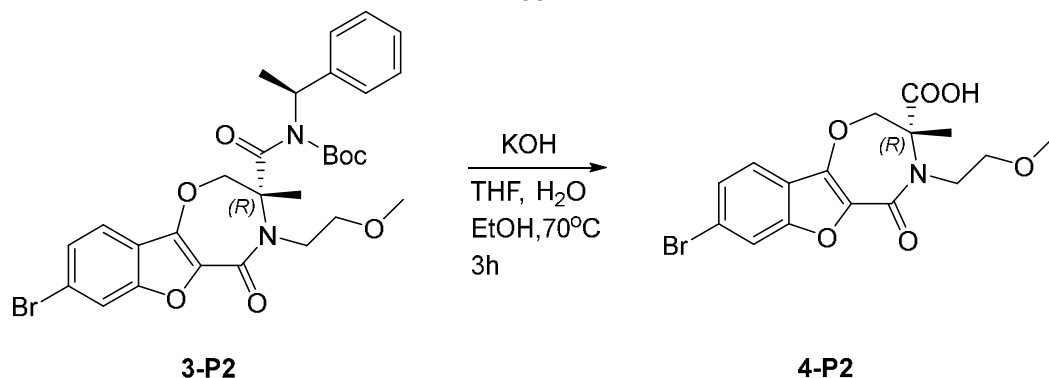


A una solución de (R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (570 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq) en TEA (10 mL) se le añadió (Boc)₂O (1 g, 4.54 mmol, 4.0 eq), DMAP (277 mg, 2.27 mmol, 2.0 equivalentes). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para dar ter-butilo ((R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato (600 mg, 87 %) como un sólido marrón. LC-MS: 603.1 [M+1]⁺.

((S)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo (3-P1) (284 mg, 80 %) se generó como un sólido marrón de manera similar. LC-MS: 603.1 [M+1]⁺.

69

5



10

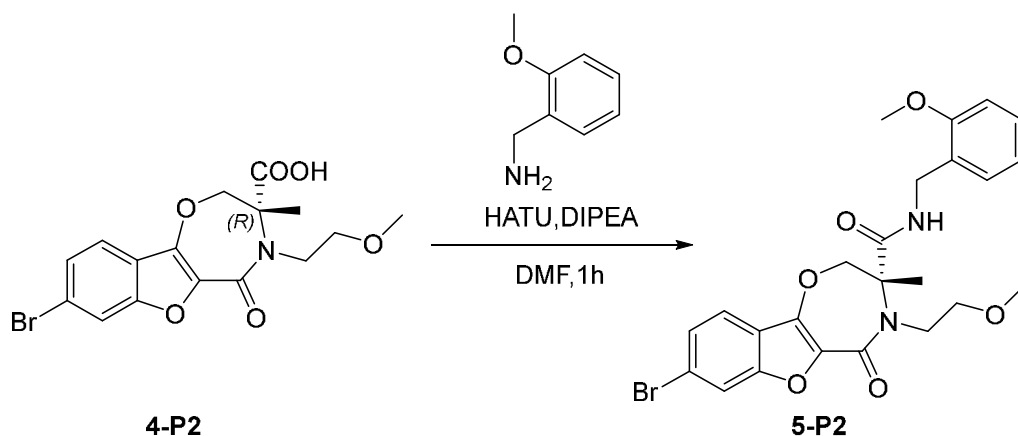
A una solución de ((R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo (600 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq) en THF (5 mL), EtOH (10 mL), H₂O (3 mL) se añadió KOH (560 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar ácido (R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (440 mg, 110 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: 398.1 [M+1]⁺.

15

El ácido (S)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (243 mg, 129 %) se generó como un sólido blanco de manera similar; LC-MS: 398.1 [M+1]⁺.

20

25



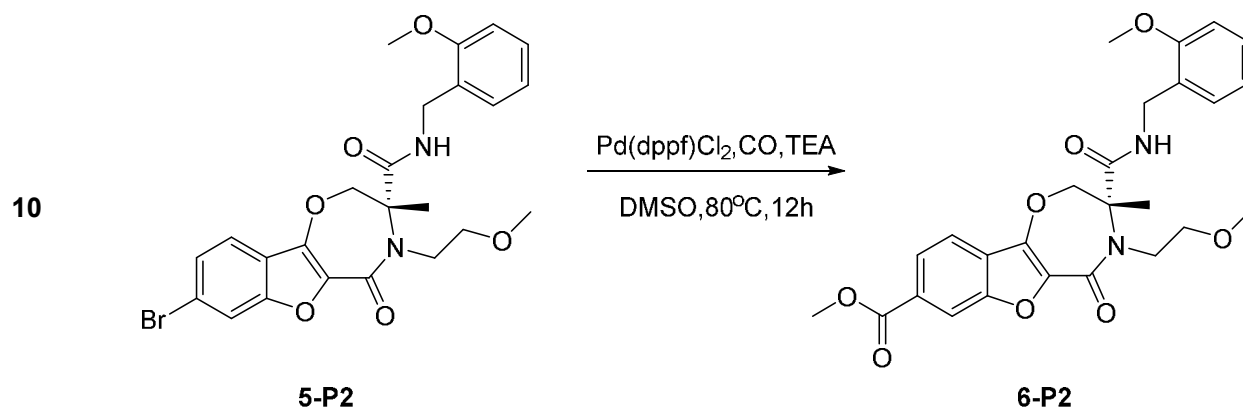
30

A una solución de ácido (R)-8-bromo-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (440 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.) en DMF (10 mL) se añadió HATU (627 mg, 1.65 mmol, 1.5 eq), (2-metoxifenil)metanamina (226 mg, 1.65 mmol, 1.5 eq), DIPEA (284 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a

35

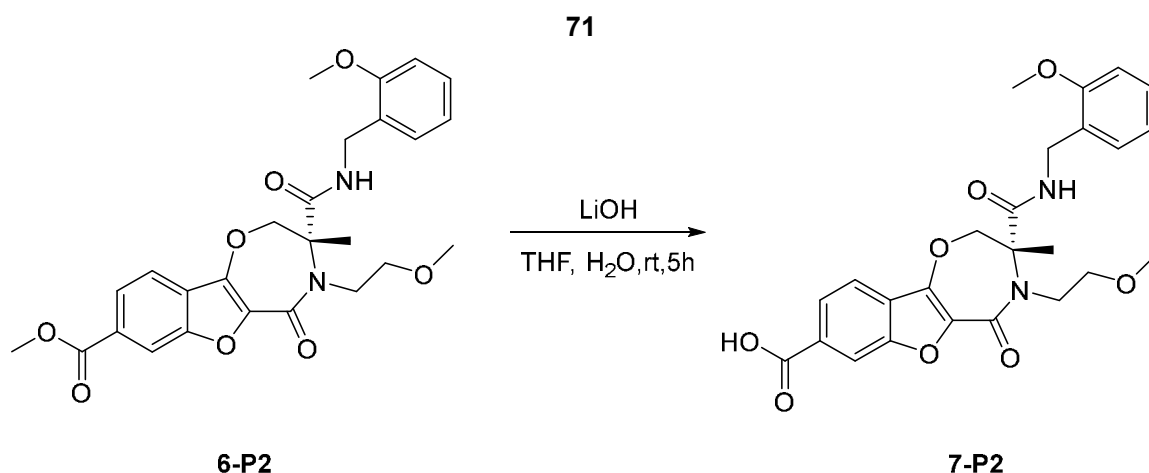
presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EA) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (570 mg, 100 %). LCMS: 517.1 [M+1]⁺.

(S)-8-bromo-N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (256 mg, 81 %) se generó de manera similar. LCMS: 517.1 [M+1]⁺.



Una mezcla que contiene (R)-8-bromo-N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (570 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq), Pd(OAc)₂ (25 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq), DPPF (61 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq), TEA (559 mg, 5.50 mmol, 5.0 eq) en DMSO (10 mL) y MeOH (5 mL) se agitó en una atmósfera de gas CO a 85 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EA) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (400 mg, 73 %). LCMS: 497.1 [M+1]⁺.

3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de (S)-metilo (130 mg, 52 %) se generó de manera similar. LCMS: 497.1 [M+1]⁺.



15

A una solución de (R)-metil 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato (400 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) en THF (6 mL), H₂O (3 mL) se añadió LiOH (200 mg, 8.30 mmol, 10.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el producto bruto (200 mg, 50 %). El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: 483.1 [M+1]⁺.

Ejemplo 49

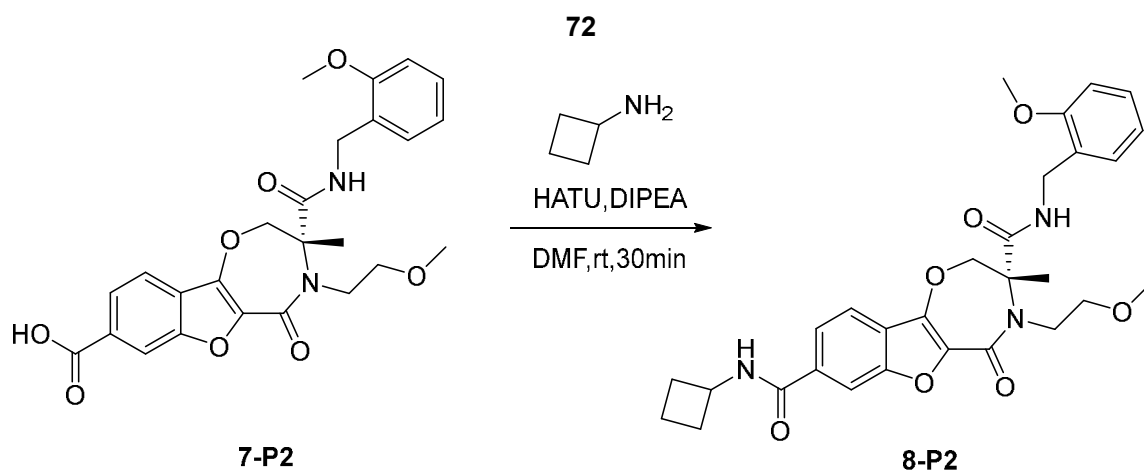
20

(S)-N8-ciclobutil-N3-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3,8-dicarboxamida (79 mg, 59 %). Usando ácido (S)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico, se produjo el compuesto del título: LC-MS: 536.20 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.78 (s, 3H).

Ejemplo 50

30

(R)-N8-ciclobutil-N3-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3,8-dicarboxamida



15

A una solución de ácido (R)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico (200 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) en DMF (5 mL) se añadió HATU (239.5 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq), ciclobutanamina (44.8 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq), DIPEA (108.6 mg, 0.84 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EA) para dar (R)-N8-ciclobutil-N3-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3,8-dicarboxamida como un sólido amarillo (120 g, 53 %).

20

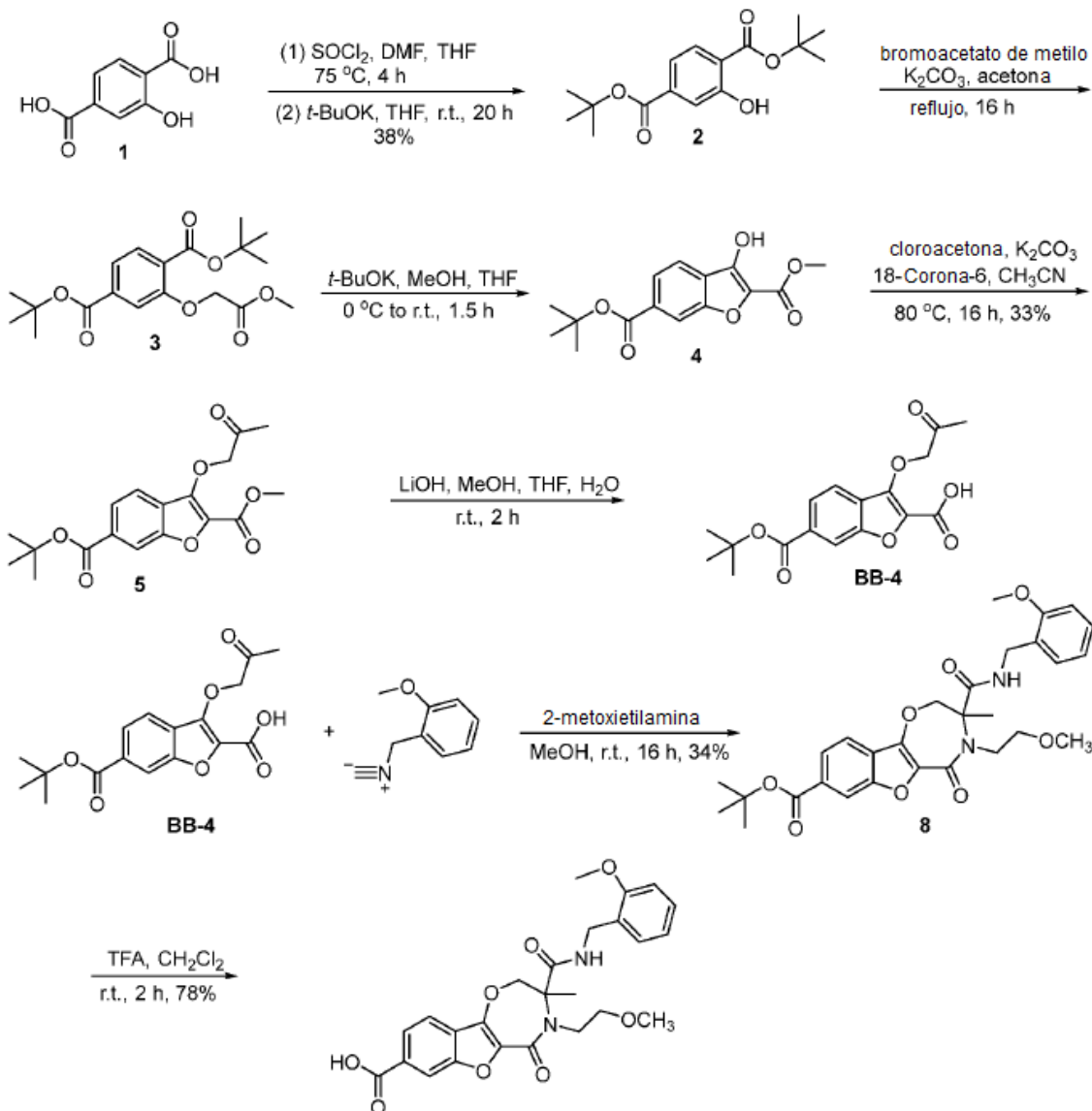
25

LC-MS: 536.20 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 – 4.52 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.56 – 2.38 (m, 2H), 2.15 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.78 (s, 3H).

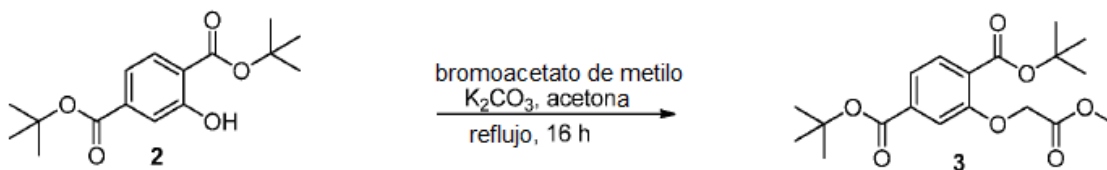
Intermediario BB-4

30

Ácido 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-hidroxitereftálico (50 g, 274.6 mmol, 1.0 eq), SOCl_2 (300 mL) y DMF (1 mL) en THF (500 mL) se calentó a $75 \text{ } ^\circ\text{C}$ y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (100 mL) y se añadió gota a gota a una solución de $t\text{-BuOK}$ (123 g, 1.1 mol, 4.0 eq) en THF (500 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc, 100:1 a 50:1) para dar 2-hidroxitereftalato de di-terbutilo (30 g, 38 %) como sólido amarillo claro. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R_f (compuesto 1) = 0.01; R_f (compuesto 2) = 0.80; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.00 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.57 (s, 9H).

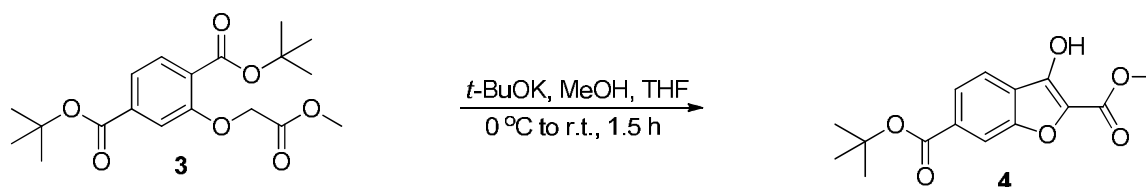


5

10

A una solución de 2-hidroxitereftalato de di-ter-butilo (30 g, 96.6 mmol, 1.0 eq) y K_2CO_3 (26.7 g, 193.3 mmol, 2.0 eq) en acetona (300 mL) se añadió bromoacetato de metilo (29.5 g, 193.3 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)tereftalato de di-ter-butilo bruto (39.9 g) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R_f (compuesto 2) = 0.80; R_f (compuesto 3) = 0.30; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.55 (s, 9H).

15

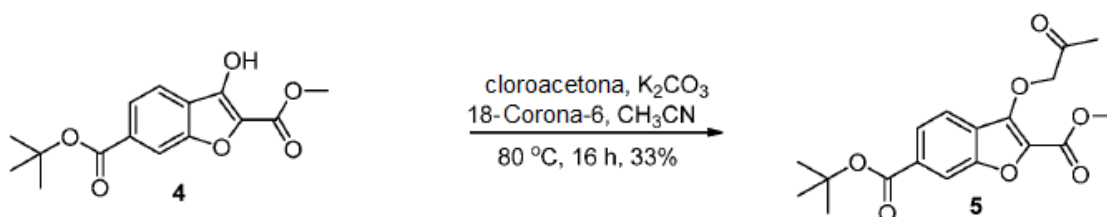


20

25

A una solución de 2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)tereftalato de di-ter-butilo (39.9 g, 108.9 mmol, 1.0 eq) en MeOH (100 mL) a 0 °C se añadió t-BuOK (18.3 g, 163.4 mmol, 1.5 eq) en THF (200 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl acuosa y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-hidroxibenzofuran-2,6-dicarboxilato de 2-metil de 6-ter-butilo bruto (27 g) en forma de un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

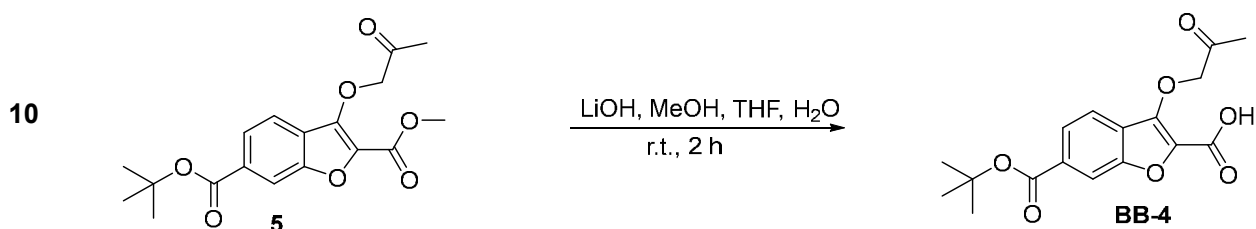
30



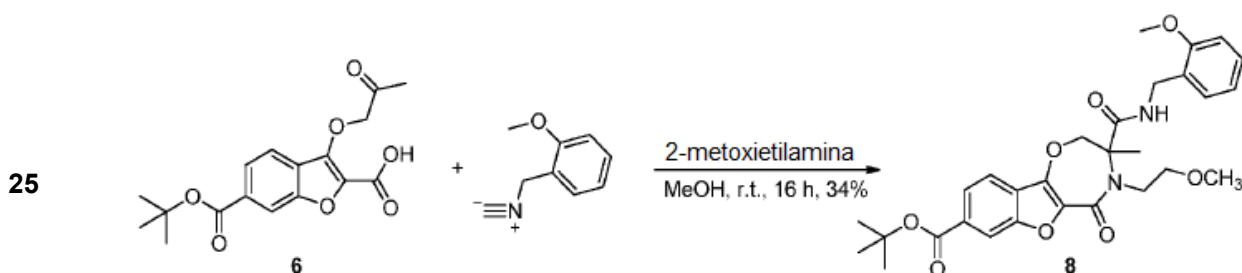
35

Una mezcla de 3-hidroxibenzofuran-2,6-dicarboxilato de 2-metil de 6-ter-butilo (27 g, 92.4 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (25.5 g, 184.7 mmol, 2.0 eq), cloroacetona (12.8 g, 138.6 mmol, 1.5 eq) y 18-corona-6 (2.4 g, 9.2 mmol, 0.1 eq) en CH_3CN (300 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se diluyó con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{Hex}/\text{EtOAc} = 10:1$ a $3:1$) para dar 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2,6-dicarboxilato de 2-metilo de 6-ter-butilo (5.3 g, 33 %) como un sólido de color amarillo claro. TLC: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20:1$, UV; R_f (compuesto 4) = 0.55; R_f (compuesto 5) = 0.65; LC-MS: 349.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.91 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 9H).



A una solución de 3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2,6-dicarboxilato de 2-metilo de 6-ter-butilo (18.8 g, 53.96 mmol, 1.0 eq) en THF (100 mL) y MeOH (100 mL) se le añadió una solución de LiOH (5 % p/p en H_2O , 50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2-3 y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 6-(ter-butoxicarbonil)-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico bruto (12 g) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. LC-MS: 335.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

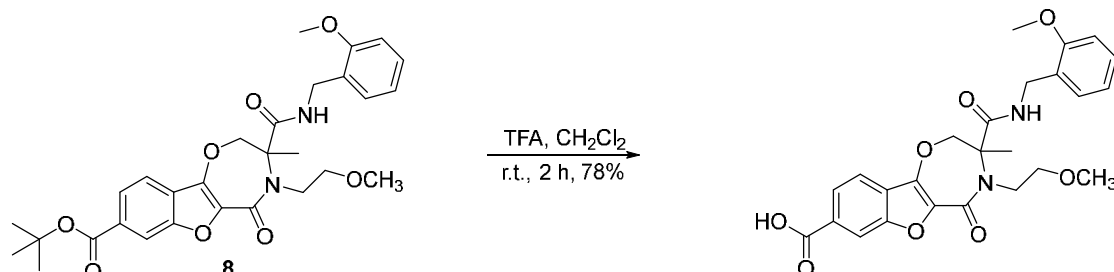


Una mezcla de ácido 6-(ter-butoxicarbonil)-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (12.0 g, 35.9 mmol, 1.0 eq), 2-metoxietilamina (2.7 g, 35.9 mmol, 1.0 eq) e isocianuro de 2-metoxibencilo (5.81 g, 39.5 mmol, 1.1 eq) en MeOH (120 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó en MeOH para dar 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro [2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de ter-butilo (6.5 g, 34 %) como un sólido blanco. LC-MS: 539.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (dt, $J = 23.5, 11.7$ Hz, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.81 – 3.70

76

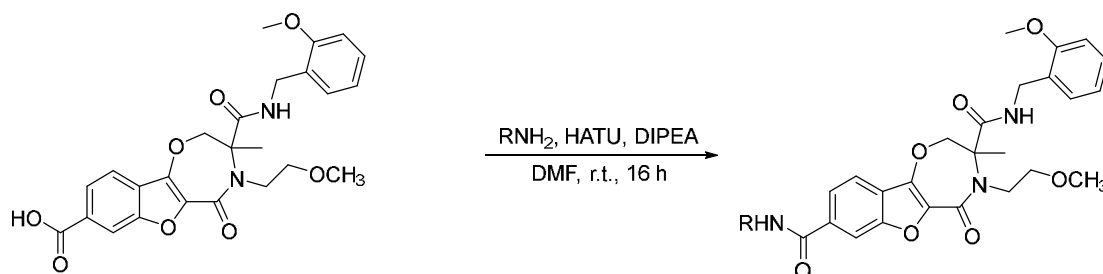
(m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

Ácido 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico



Una mezcla de 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de ter-butilo (4.0 g, 7.43 mmol, 1.0 eq) y TFA (40 mL) en CH_2Cl_2 (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con MeOH para dar el compuesto ácido 3-((2-metoxibencil)carbamoil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico (2.8 g, 78 %) como sólido blanco. LC-MS: 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.93 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 5H), 3.50 (brs, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). Se obtuvieron dos isómeros mediante HPLC quiral. Columna quiral IC-H (0.46 cm ID x 15 cm), heptano:etanol (60:40); flujo de 0.5 mL/min, monitorizado a 254 nm. Pico 1: (2.72 min, 100 % ee). LC-MS: 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.32 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 5H), 3.50 (brs, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). Pico 2 (3.29 min, 99.2 % ee).

Procedimiento general para la formación de amidas



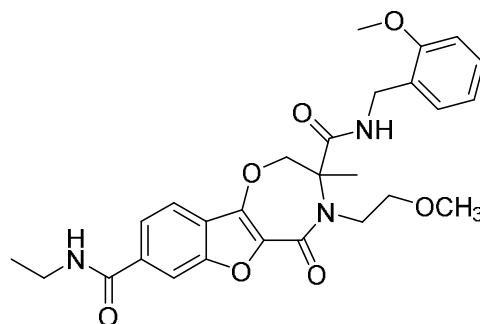
A una solución del ácido carboxílico (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (118 mg, 0.31 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron amina RNH_2 y DIPEA (54 mg, 0.41 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar cada producto final después de la liofilización.

5

Ejemplo 51

10

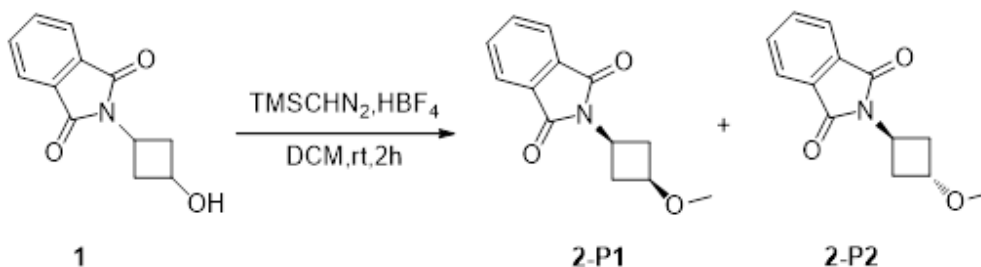


15

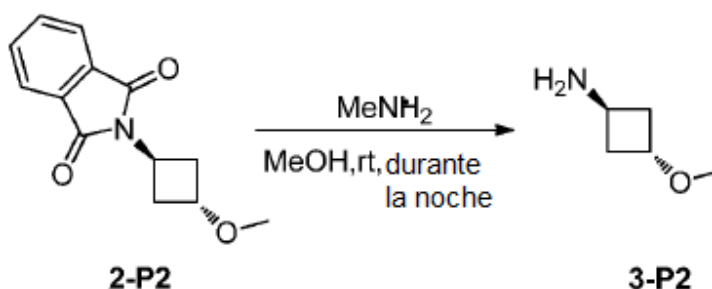
LC-MS: 510.45 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 19.0 Hz, 3H), 6.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 – 4.80 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.23 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Clorhidrato de (1*r*,3*r*)-3-metoxiciclobutanamina

20



25

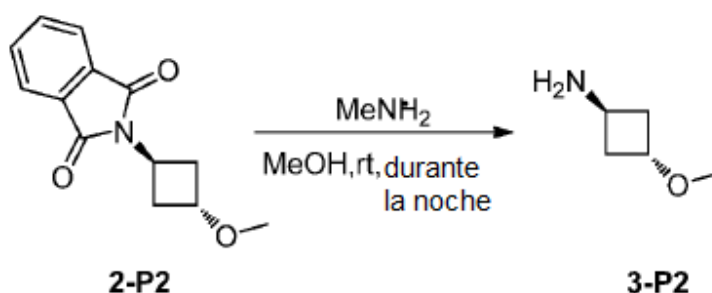


30

A la mezcla de 2-(3-hidroxiciclobutil)isoindolina-1,3-diona (5.3 g, 24.4 mmol, 1.0 eq), en DCM (50 mL) se añadió HBF₄ (2.4 mL, 48 % en agua, 24.4 mmol, 1.0 eq), TMSCHN₂ (2 M en hexano, 24.4 mL, 48.8 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3

35

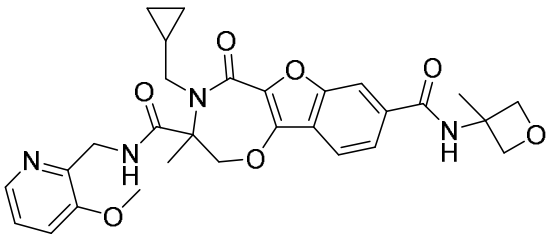
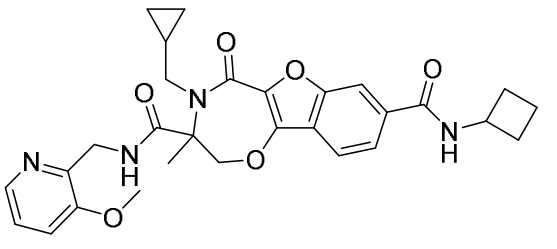
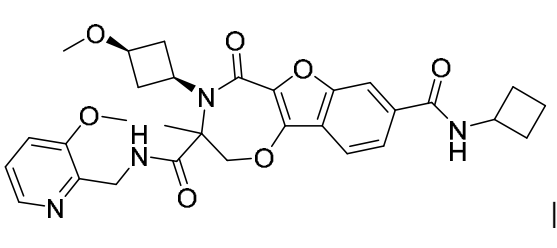
x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 9: 1) para dar 2-((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)isoindolin-1,3-diona (2-P1) (300 mg, 5 %) como un sólido blanco, y 2-((1r,3r)- 3-metoxiciclobutil)isoindolin-1,3-diona (2-P2) (1.8 g, 31 %) como un sólido blanco. LC-MS de 2-P1: 232.1 [M+1]⁺; ¹H NMR of 2-P1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.78 – 7.61 (m, 2H), 5.11 – 4.93 (m, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.09 – 2.90 (m, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 2H). LC-MS de 2-P2: 232.1 [M+1]⁺; ¹H NMR of 2-P2 (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 4.39 – 4.22 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.59 (m, 2H).

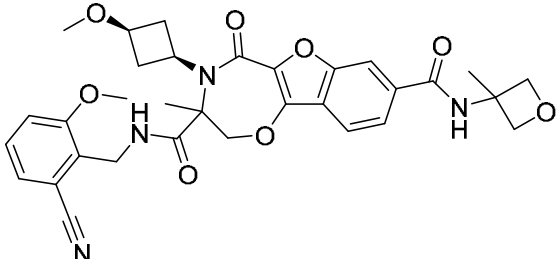
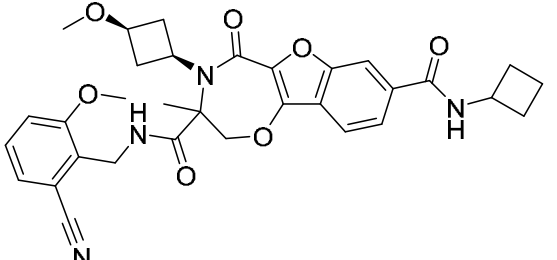
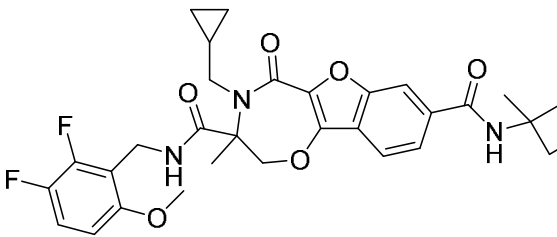


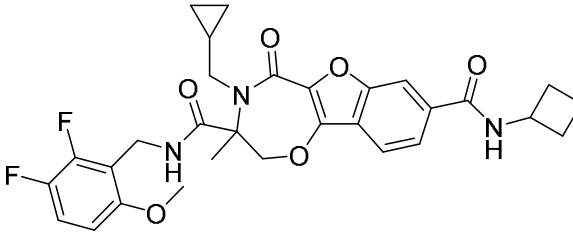
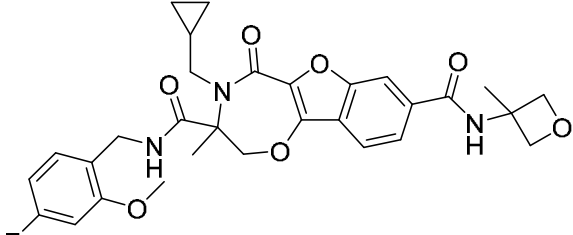
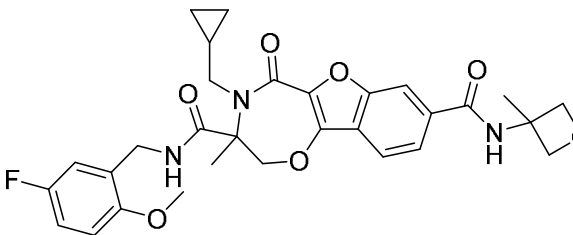
A una solución de 2-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)isoindolin-1,3-diona (2-P2) (280 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq) en MeOH (3 mL) se le añadió MeNH₂ (33 % en EtOH, 3 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se separó por filtración y las aguas madres se concentraron hasta un volumen bajo y se filtraron de nuevo. El resto del material volátil se eliminó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 10: 1) y seguido de la acidificación a pH 3-4 con HCl en EA (8 %). Después de concentrar a presión reducida, se obtuvieron 110 mg (66 %) de clorhidrato de (1r,3r)-3-metoxiciclobutanamina en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 3H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (s, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H).

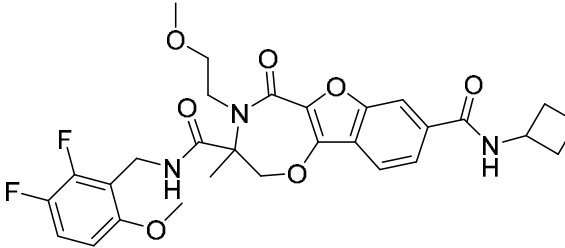
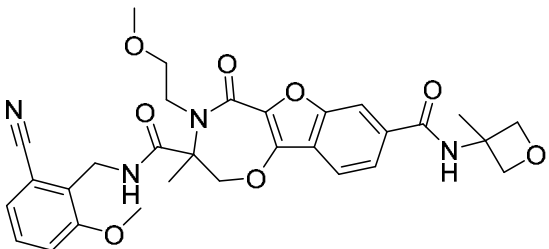
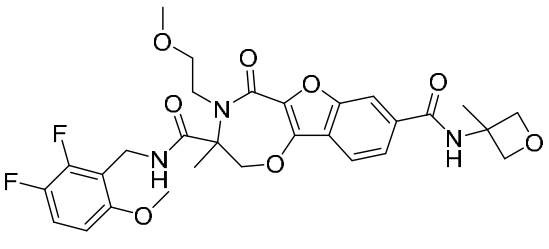
Utilizando los procedimientos e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

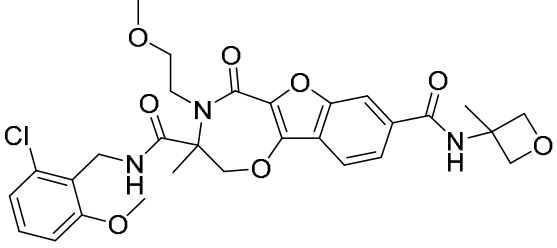
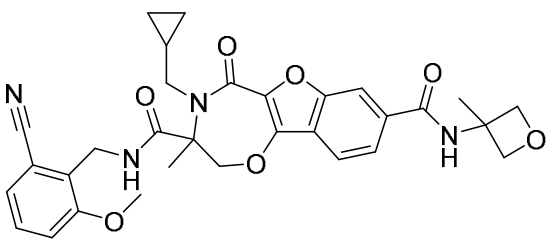
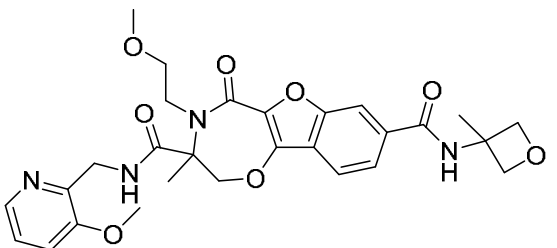
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
---------	------------	------------------

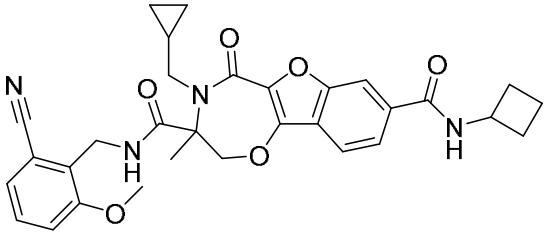
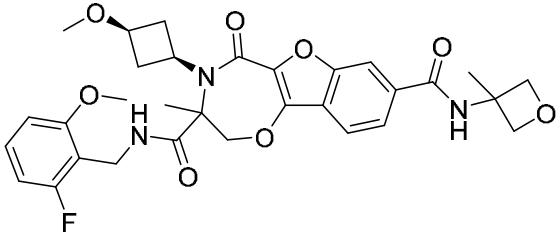
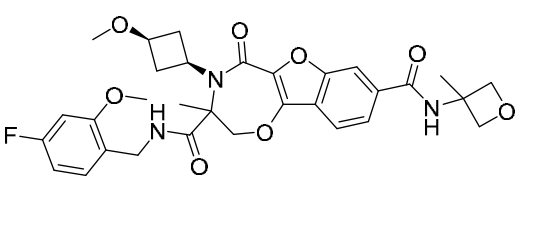
52		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.55 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.21 – 1.10 (m, 1H), 0.62 – 0.41 (m, 4H). LC-MS: 549.2 [M+1] ⁺
53		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.24 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.59 (m, 5H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 – 1.80 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 1H), 0.60 – 0.43 (m, 4H). LC-MS: 533.2 [M+1] ⁺
54		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.54 (m, 3H), 4.51 – 4.39 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.03 – 2.83 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.67 (s, 3H). LC-MS: 563.2 [M+1] ⁺

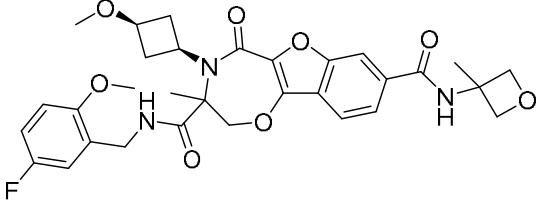
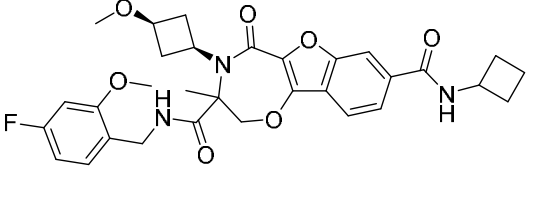
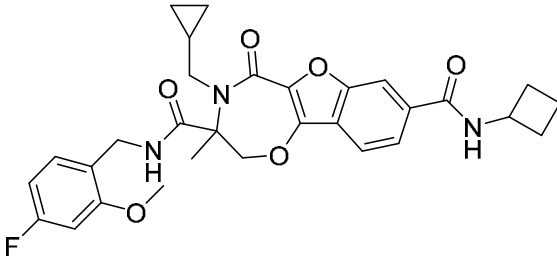
55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.87 – 2.67 (m, 2H), 2.38 – 2.16 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). LC-MS: 603.2 [M+1] ⁺
56		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 4.58 – 4.31 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.86 – 2.68 (m, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 4H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). LC-MS: 587.2 [M+1] ⁺
57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.19 – 7.93 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.06 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.69 (m, 3H), 4.44 – 4.19 (m, 5H), 3.80 – 3.62 (m, 4H), 2.97 (s, 1H), 1.76 – 1.51 (m, 6H), 1.08 – 0.95 (m, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 2H), 0.34 – 0.17 (m, 2H). LC-MS: 584.2 [M+1] ⁺

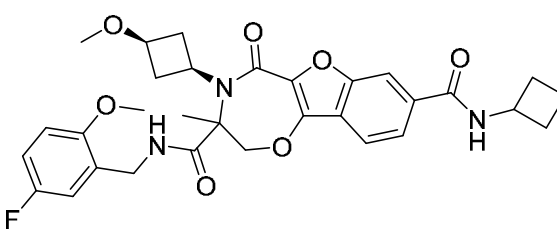
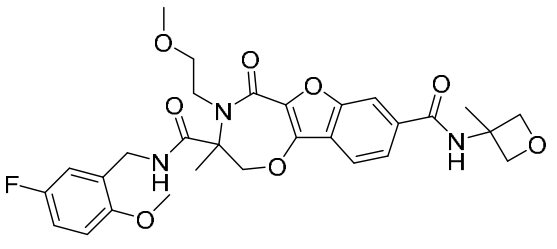
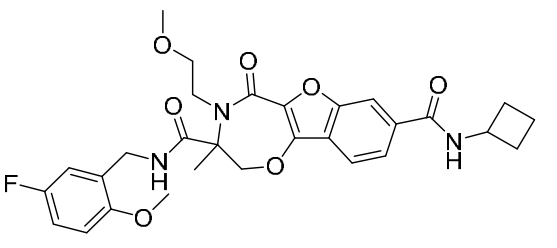
58		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 7.3, 4.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 18.6, 9.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.76 – 4.57 (m, 2H), 4.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 5H), 1.13 – 1.00 (m, 1H), 0.69 – 0.58 (m, 2H), 0.54 – 0.43 (m, 2H). LC-MS: 568.2 [M+1] ⁺
59		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 15.6, 4.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 6.90 – 6.74 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 6.08 – 5.93 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 3H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.16 – 0.99 (m, 1H), 0.77 – 0.43 (m, 4H). LC-MS: 566.2 [M+1] ⁺
60		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.67 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.47-6.45 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 3H), 4.62 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.13 – 0.97 (m, 1H), 0.64 – 0.47 (m, 4H). LC-MS: 566.2 [M+1] ⁺

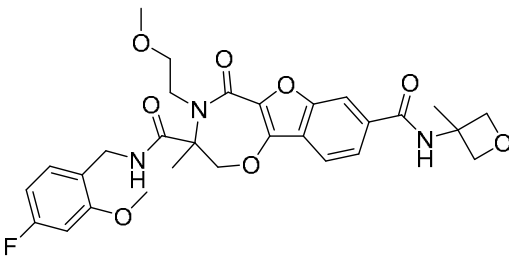
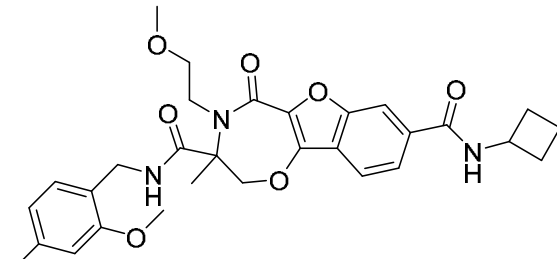
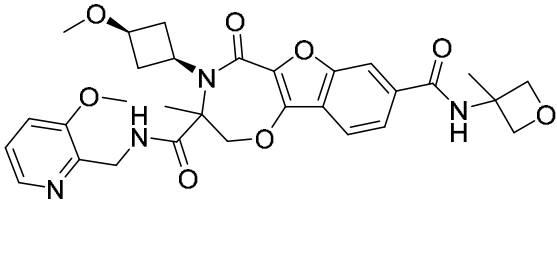
5 10 61		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 6.69 - 6.46 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.64 - 2.37 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: 572.2 [M+1]⁺
15 20 62		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 3H), 4.74 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 4.32 - 4.31 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 577.2 [M+1]⁺
25 30 63		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 2H), 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 3H), 4.69 - 4.58 (m, 3H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 588.2 [M+1]⁺

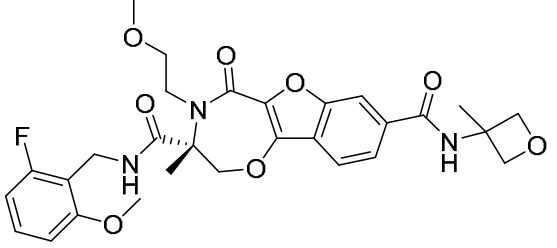
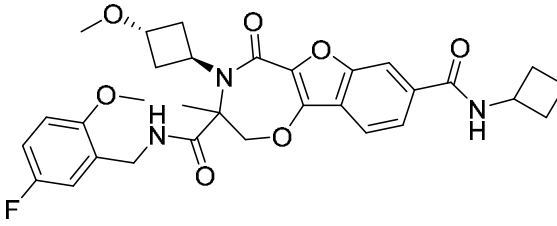
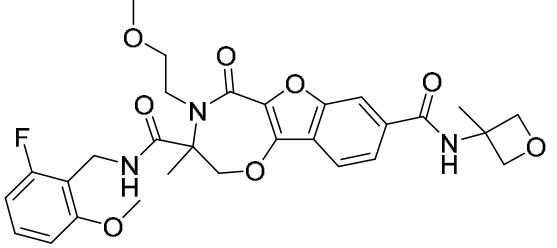
5 10 64		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 3H), 4.70 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.33 - 4.04 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 586.2 $[\text{M}+1]^+$
15 20 65		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 3H), 4.79 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 15.0, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.10 - 1.07 (m, 1H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.52 - 0.49 (m, 2H). LC-MS: 573.2 $[\text{M}+1]^+$
25 30 66		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 3H), 4.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.48 - 4.20 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 553.2 $[\text{M}+1]^+$

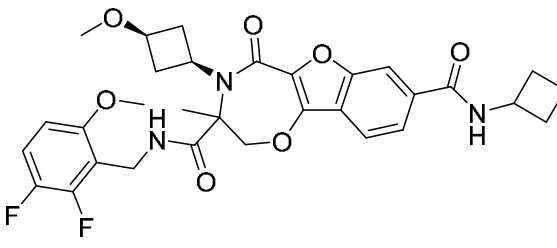
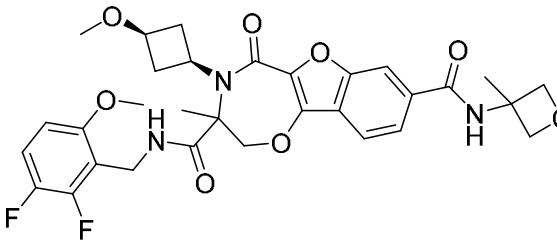
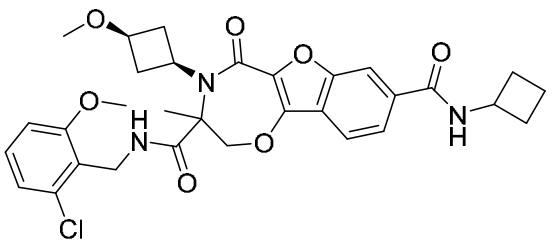
5 10 67		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 16.1, 8.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 1H), 0.74 – 0.59 (m, 2H), 0.54 – 0.50 (m, 2H). LC-MS: 557.2 [M+1]⁺
15 20 68		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.55 – 3.41 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.36-2.13 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). LC-MS: 596.20 [M+1]⁺
25 30 69		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 3H), 4.34-4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.93 – 2.62 (m, 2H), 2.39-2.14 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). LC-MS: 596.20 [M+1]⁺

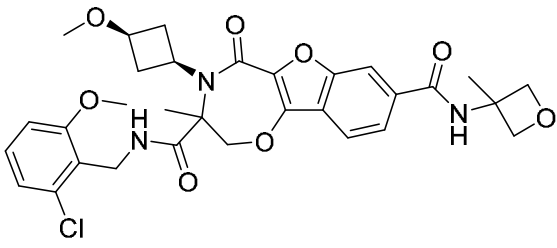
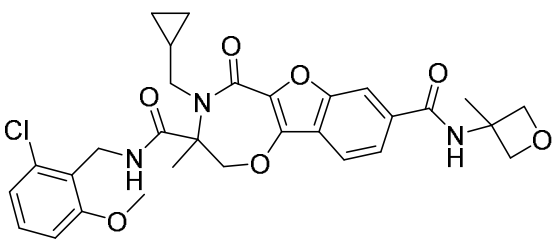
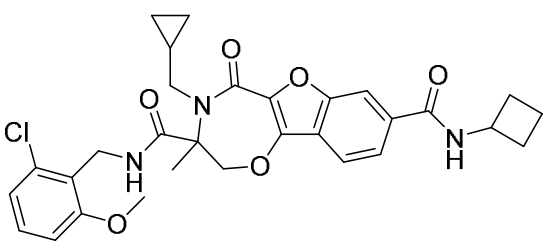
5 70		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.71 (m, 2H), 7.17 – 6.81 (m, 3H), 4.74 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.92 – 2.66 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). LC-MS: 596.20 [M+1]⁺
15 71 20		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 6.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.87-2.65 (m, 2H), 2.38 – 2.17 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). LC-MS: 580.20 [M+1]⁺
25 72 30		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.66 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58-4.30 (m, 2H), 4.21-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.18 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.52 (m, 5H), 1.15-0.93 (m, 1H), 0.52 – 0.38 (m, 2H), 0.37-0.15 (m, 2H). LC-MS: 550.20 [M+1]⁺

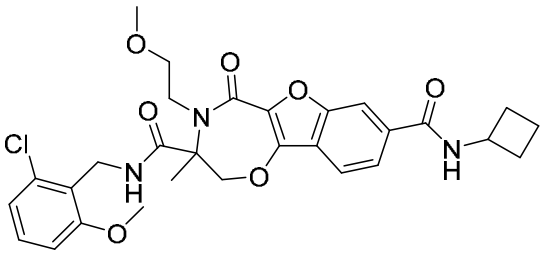
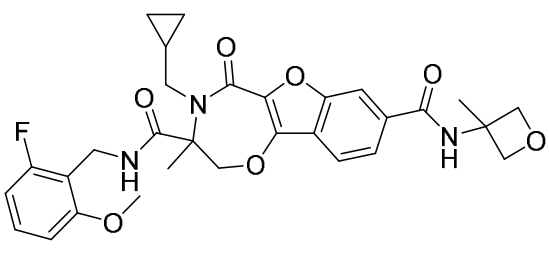
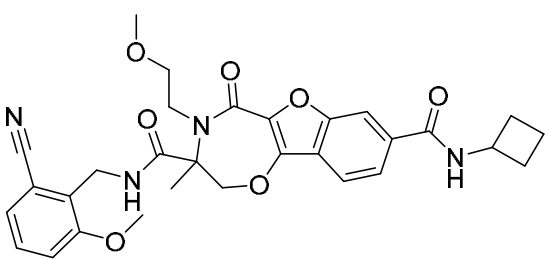
5 10 73		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 – 6.90 (m, 3H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 2H), 2.43 – 2.17 (m, 5H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). LC-MS: 580.20 [M+1]⁺
15 20 74		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.66 – 6.43 (m, 4H), 4.97-4.82 (m, 3H), 4.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 4.17 – 3.97 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). LC-MS: 570.20 [M+1]⁺
25 30 75		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 – 6.42 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.74 – 4.55 (m, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 2H), 4.18 – 3.94 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 – 3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.55 – 2.36 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 554.20 [M+1]⁺

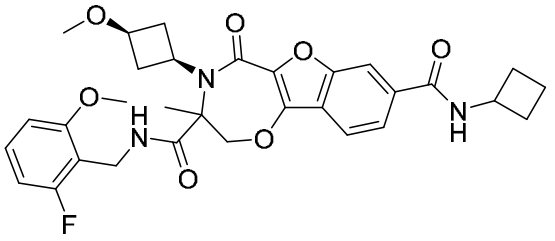
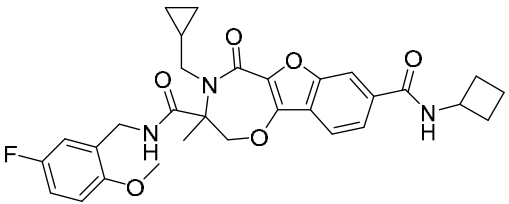
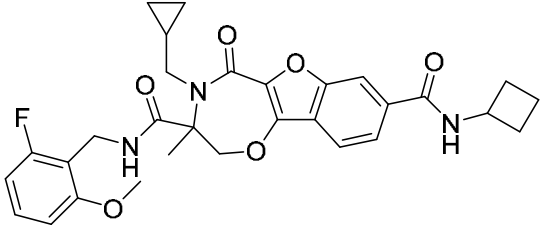
5	76		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 6.86 – 6.75 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 2H), 4.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 570.20 [M+1] ⁺
10			
15	77		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 4H), 3.66 – 3.51 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.56 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 554.20 [M+1] ⁺
20			
25	78		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). LC-MS: 579.20 [M+1] ⁺
30			

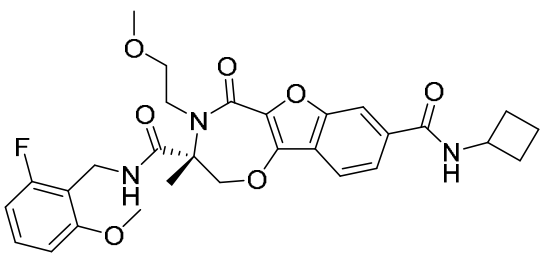
5 10 79		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 3H), 4.65 – 4.52 (m, 3H), 4.36 – 4.19 (m, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 570.20 [M+1]⁺
15 20 80		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.59 – 8.41 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 6.87 (m, 3H), 4.70 – 4.59 (m, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.27 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (d, J = 30.2 Hz, 3H), 3.03 – 2.84 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 3H). LC-MS: 580.20 [M+1]⁺
25 30 81		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.09 – 7.93 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 – 6.51 (m, 1H), 4.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 – 4.11 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: 570.20 [M+1]⁺

5 10 82		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.23 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 4H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). LC-MS: 298.20 [M+1]⁺
15 20 83		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 19.0, 9.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.10 (s, J = 7.6 Hz, 3H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). LC-MS: 614.20 [M+1]⁺
25 30 84		¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 3H), 4.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.41 (s, 3H). LC-MS: 597.2 [M+1]⁺

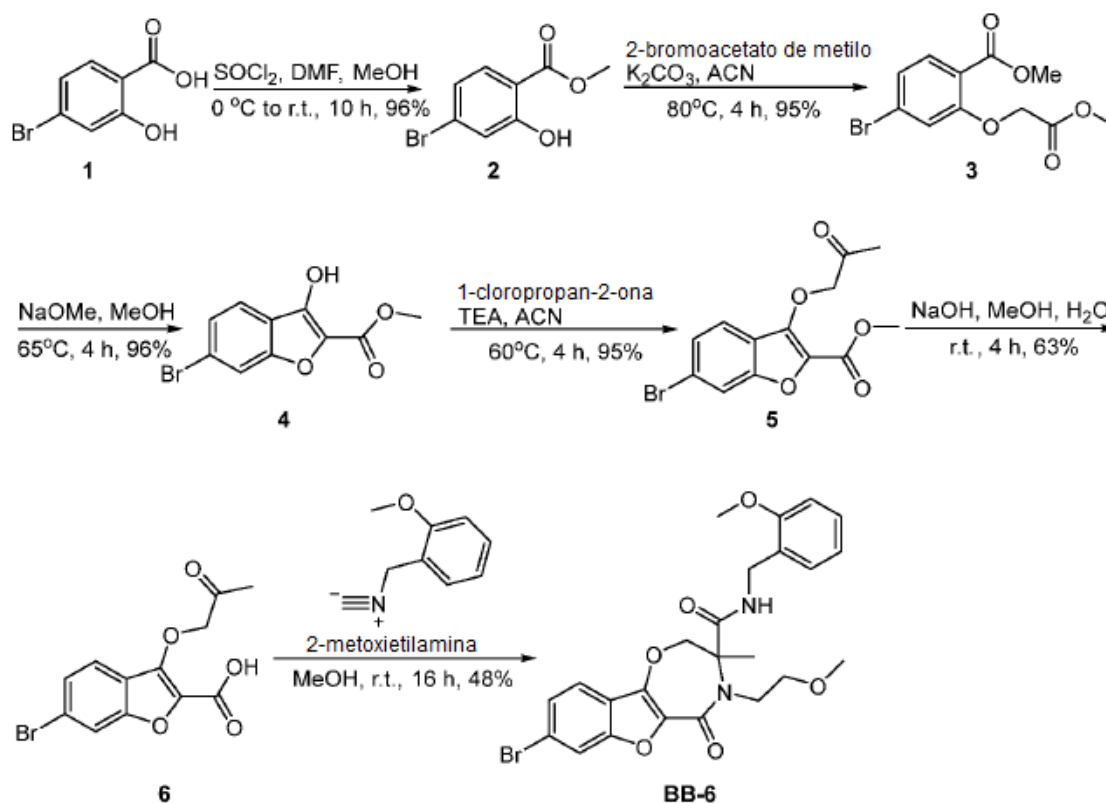
5 85 10		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10.0, 8.5 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.91 – 2.73 (m, 2H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). LC-MS: 612.2 $[\text{M}+1]^+$
15 86 20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 6.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 3H), 4.76 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 13.8, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.10 – 0.98 (m, 1H), 0.62 – 0.52 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 1H), 0.42 – 0.34 (m, 1H). LC-MS: 582.2 $[\text{M}+1]^+$
25 87 30		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.53 (dt, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 5H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.64 – 0.52 (m, 2H), 0.50 – 0.36 (m, 2H). LC-MS: 566.2 $[\text{M}+1]^+$

5 10 88		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.01 (m, 3H), 3.78 (dt, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.55 (dq, J = 9.7, 3.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.59 – 2.36 (m, 2H), 2.12 – 1.89 (m, 2H), 1.82–1.80 (m, 2H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 570.2 [M+1]⁺
15 20 89		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.54 (tt, J = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92–4.89 (m, 3H), 4.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.13–4.06 (m, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 1H), 0.64 – 0.36 (m, 4H). LC-MS: 566.2 [M+1]⁺
25 30 90		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 16.3, 8.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.07 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.48 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.58 – 2.34 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.81 (m, 2H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 561.2 [M+1]⁺

91		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.37 – 2.17 (m, 4H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). LC-MS: 580.20 [M+1] ⁺
92		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.96 – 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.13 – 0.99 (m, 1H), 0.71 – 0.55 (m, 2H), 0.54-0.43 (m, 2H). LC-MS: 550.20 [M+1] ⁺
93		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 2H), 6.28 – 6.19 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 6H), 1.13 – 0.98 (m, 1H), 0.71 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.32 (m, 2H). LC-MS: 550.20 [M+1] ⁺

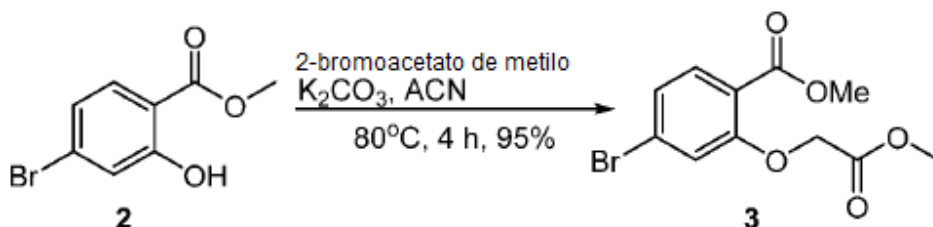
94		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 6.41 – 6.33 (m, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 2H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.70 – 4.52 (m, 2H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.56 – 2.39 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 5H). LC-MS: 554.20 [M+1] ⁺
----	---	--

Intermediario BB-6



Una mezcla del compuesto ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (200 g, 0.92 mol, 1.0 eq), SOCl₂ (550 g, 4.60 mol, 5.0 eq) y DMF (15 mL) en MeOH (500 mL) se calentó a 65 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con NaOH sat., se extrajo con EA, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el

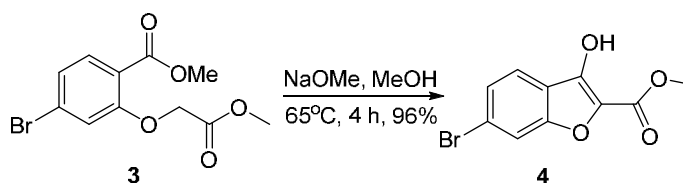
compuesto bruto 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (205 g, 96 %) en forma de un sólido amarillo claro. TLC: PE/EA = 3:1, UV; R_f (compuesto 1) = 0.01; R_f (compuesto 2) = 0.80; LC-MS: 231.0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).



Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (164 g, 1.07 mol, 1.2 eq) durante 30 minutos a una mezcla agitada del compuesto 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (205 g, 0.89 mol, 1.0 eq) y carbonato de potasio (192 g, 1.33 mol, 1.5 eq) en MeCN (2 L). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se diluyó con EA (2 L) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar el compuesto 4-bromo-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (255 g, 95 %) como un sólido marrón. TLC: PE/EA = 3:1, UV; R_f (compuesto 2) = 0.80; R_f (compuesto 3) = 0.50; LC-MS: 303.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

15

20

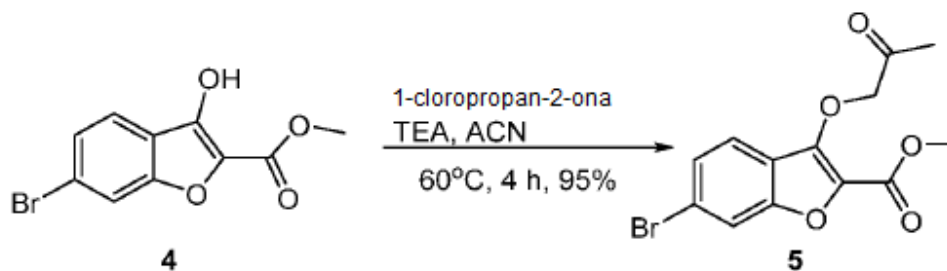


A una mezcla del compuesto 4-bromo-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (255 g, 0.84 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) se añadió NaOMe (30 % en metanol, 182 mL, 1.01 mol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se monitorizó por LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para dar el compuesto 6-bromo-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (220 g, 96 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 3:1, UV; R_f (compuesto 3) = 0.50; R_f (compuesto 4) = 0.45; LC-MS: 271.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

30

35

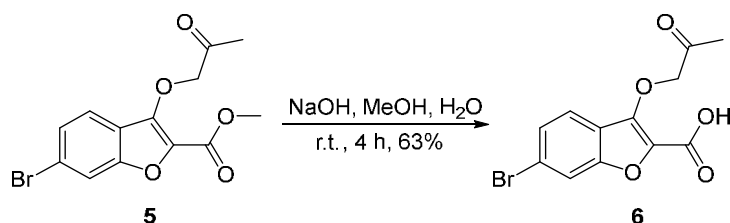
5



10

A una mezcla del compuesto 6-bromo-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (200 g, 0.74 mol, 1.0 eq) en acetonitrilo (1 L) se le añadió TEA (89 g, 0.89 mol, 1.2 eq), cloroacetona (75 g, 0.81 mmol, 1.1 eq), la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el compuesto bruto 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (23 g, 95 %) en forma de un sólido marrón. TLC: PE/EA = 3:1, UV; R_f (compuesto 4) = 0.45; R_f (compuesto 5) = 0.6; LC-MS: 327.1 $[M+1]^+$.

15



20

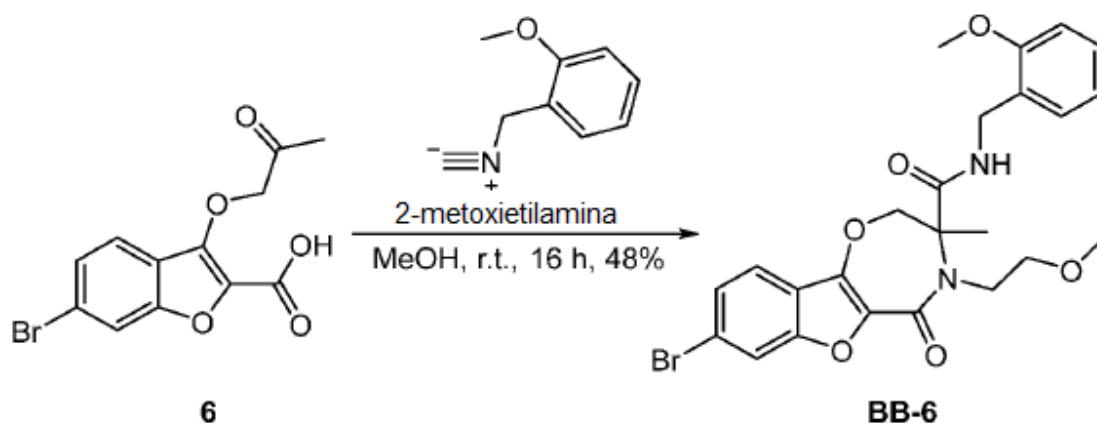
Una solución del compuesto bruto 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (100 g, 0.31 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) y NaOH al 20 % en agua (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar un compuesto bruto de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (60 g, 63 %) como un sólido amarillo. TLC: DCM:MeOH = 10:1, UV; R_f (compuesto 5) = 0.9; R_f (compuesto 6) = 0.2; LC-MS: 313.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

25

30

35

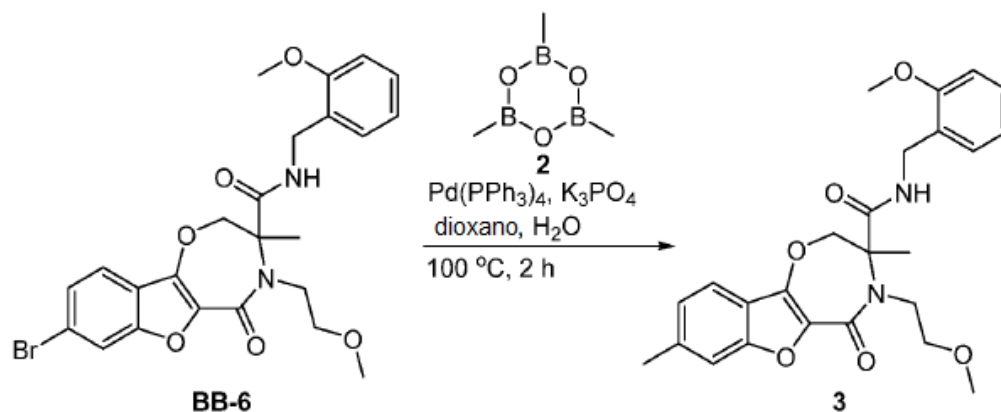
96



Una solución de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (50 g, 0.16 mmol, 1.0 eq), 2-metoxietilamina (18 g, 2.4 mmol, 1.5 eq) e isonitrilo (30 g, 0.21 mmol, 1.3 eq) en metanol (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La conversión de los reactivos fue seguida por TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a rt, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1), se trituró con acetato de etilo, se filtró para dar 8-bromo-N-(2-metoxibencilo)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-3-carboxamida (40 g, 48 %) como un sólido de color amarillo claro. TLC: PE:EA = 1:3, UV; R_f (compuesto 6) = 0.01; R_f (compuesto BB-6) = 0.2; LC-MS: 517.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.95 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

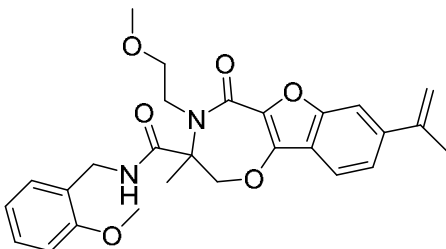
Ejemplo 95

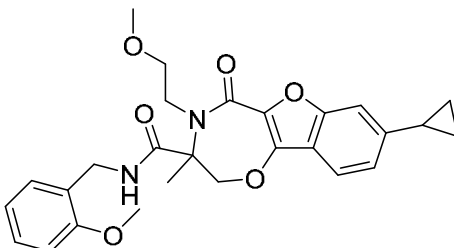
N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3,8-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



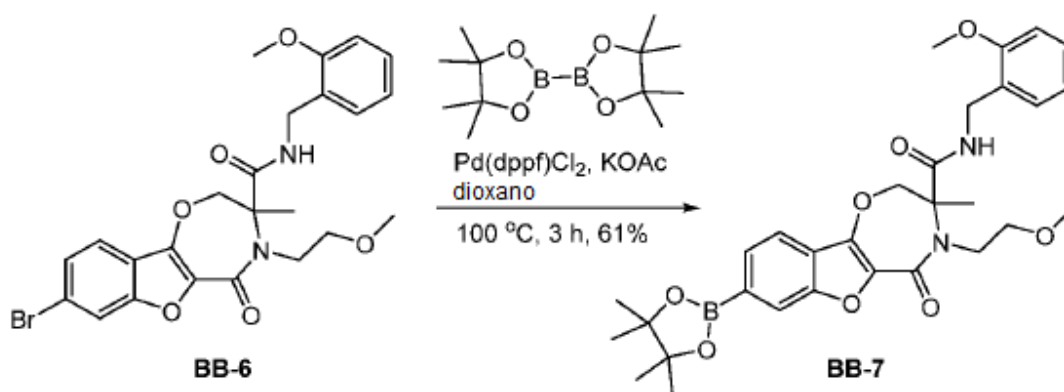
Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (134 mg, 0.011 mmol, 0.12 eq), K₃PO₄ (308 mg, 1.45 mmol), intermediario 8-bromo-N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (500 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (182 mg, 1.45 mmol, 1.5 eq) en dioxano (3 mL) y H₂O (0.3 mL) se desgasificó con argón durante 2 min, la mezcla resultante se agitó a 90 °C bajo argón durante 3h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1), se trituró con acetato de etilo, se filtró para dar N-(2- metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3,8-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (150 mg , 34 %) como un sólido de color amarillo claro. TLC: PE:EA = 1:1, UV; R_f (compuesto BB-6) = 0.2; R_f (compuesto 3) = 0.5; LC-MS: 453.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.00 (m, 3H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

Utilizando los procedimientos e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
96		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.31 – 4.96 (m, 1H), 4.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 479.2 [M+1] ⁺

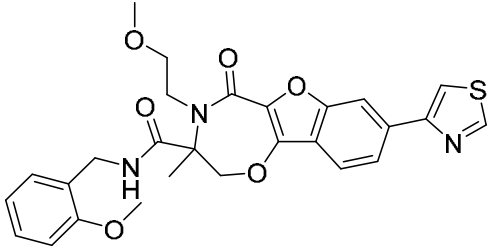
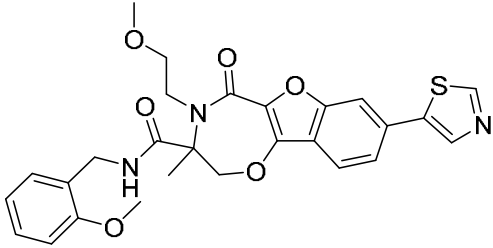
97	 98	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 – 6.81 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 4.29 – 3.98 (m, 3H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.09 – 1.90 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.17 – 0.90 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H). LC-MS: 479.2 [M+] ⁺
----	---	---

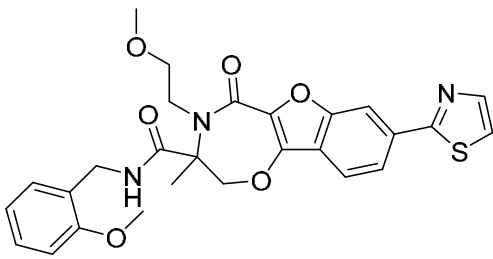
Intermediario BB-7



Una mezcla de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (200 mg, 0.27 mmol, 0.03 eq), acetato de potasio (2.64 g, 26.9 mmol), intermediario 8-bromo-N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (4.2 g, 8.2 mmol, 1.1 eq) y bis(pinacolato)diboro (2.3 g, 9.1 mmol, 1.1 eq) en dioxano (60 mL) se desgasificó con argón durante 5 minutos, la mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1), se trituró con acetato de etilo, se filtró para dar N-(2-metoxibencil)-4-(2-metoxietil)-3-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (2.8 g, 61 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 565.2 [M+]⁺; TLC: PE:EA = 3:1, UV; R_f (compuesto BB-6) = 0.4; R_f (compuesto BB-7) = 0.8.

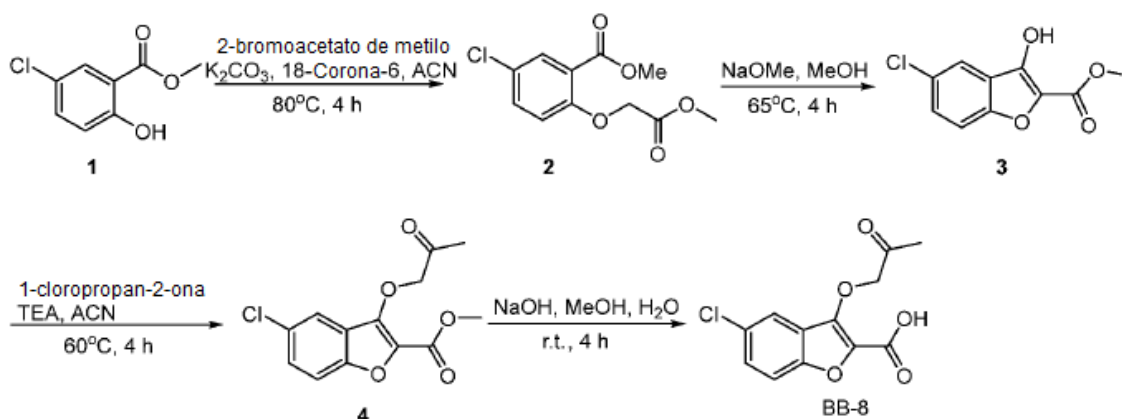
Utilizando los procedimientos e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
99		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.19 – 4.03 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: 522.20 [M+1] ⁺
100		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 – 3.53 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 522.20 [M+1] ⁺

101		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 4.30–4.28 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 522.20 [M+1] ⁺
-----	---	---

Intermediario BB-8

Ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico



5-cloro-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (90 g, 0.589 mol, 1.1 eq) durante 30 minutos a una mezcla agitada del compuesto 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (100 g, 0.536 mol, 1.0 eq), 18-corona-6 (3 g, 0.011 mol, 0.02 eq) y carbonato de potasio (111 g, 0.804 mol, 1.5 eq) en MeCN (2 L). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se diluyó con EA (2 L) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar el producto (138.7 g) en forma de un sólido marrón. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. TLC: PE/EA = 5: 1, UV; R_f Material de partida = 0.8, Producto = 0.5. LC-MS: Masa exacta calculada = 258.0, se encontró [M+H]⁺ = 259.0.

5-cloro-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla del compuesto 5-cloro-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (138.7 g, 0.537 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) se añadió NaOMe (30 % en metanol, 5 M, 128.8 mL, 0.644 mol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para dar el producto (116 g, 96 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.5, Producto = 0.4 LC-MS: Masa exacta calculada = 226.0, se encontró $[M+H]^+ = 227.1$.

5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo

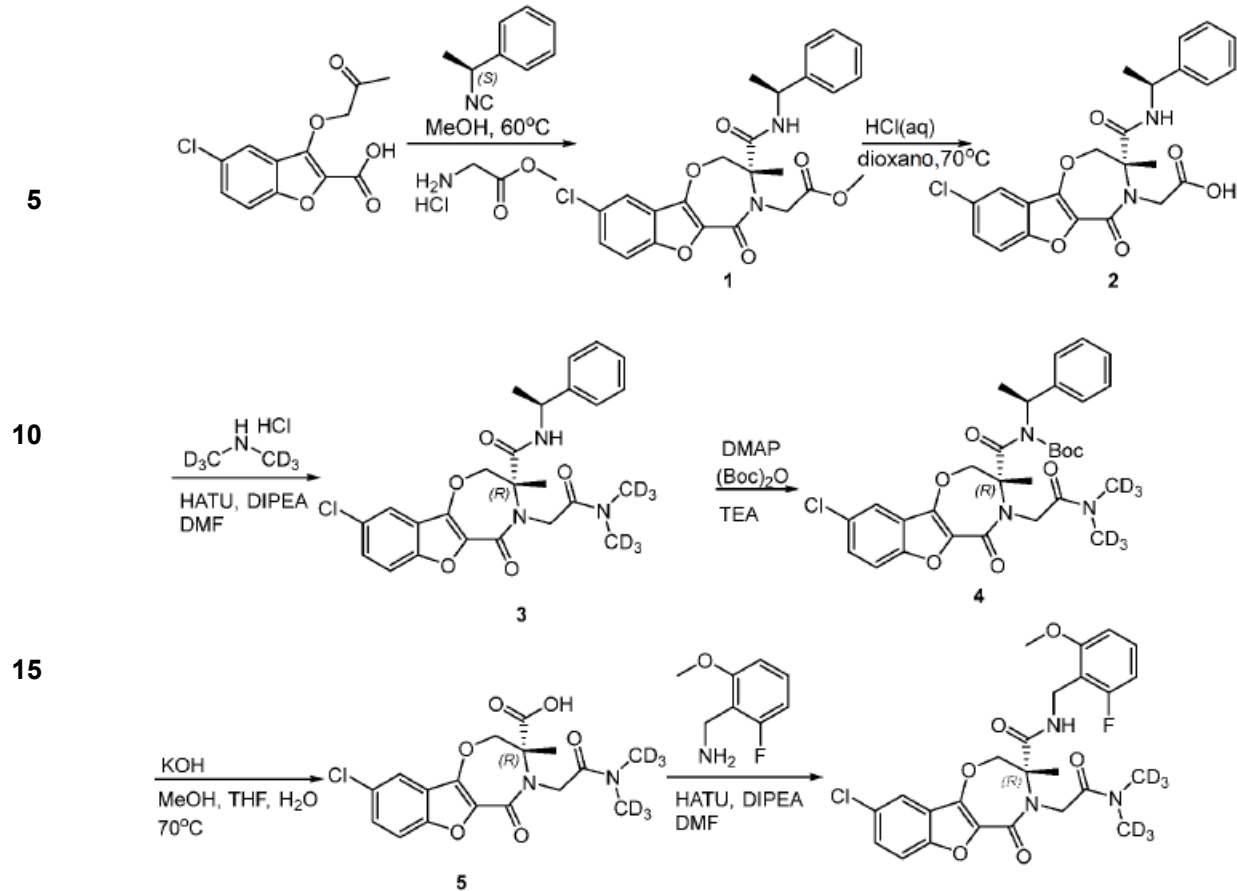
A una mezcla del compuesto 5-cloro-3-hidroxi-2-carboxilato de metilo (115 g, 0.508 mol, 1.0 eq) en acetonitrilo (1 L) se le añadió TEA (103 g, 1.017 mol, 2 eq), cloroacetona (47 g, 0.508 mmol, 1.0 eq), la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto (108 g, 75 %) como un sólido de color marrón. TLC: PE/EA = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.8 LC-MS: Masa exacta calculada = 282.0, se encontró $[M+H]^+ = 283.0$.

Ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico

Una solución del compuesto bruto 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (90 g, 0.318 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) y NaOH al 10 % en agua (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para dar el producto (26 g, 50 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV; R_f Material de partida = 0.9, Producto = 0.2. LC-MS: Masa exacta calculada = 268.0, se encontró $[M+H]^+ = 269.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.55 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

Ejemplo 102

(R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



2-((R)-9-cloro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletíl)carbamoíl)-2,3-dihidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepín-4(5H)-il)acetato de metilo

Una mezcla de ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (4 g, 14.89 mmol, 1.0 eq), clorhidrato de glicinato de metilo (2.8 g, 22.34 mmol, 1.5 eq), TEA (4.5 g, 44.68 mmol, 3.0 eq) y (S)-(1-isocianoetil)benceno (2.15 g, 16.38 mmol, 1.1 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (2 g, 28.6 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4, isómero = 0.6; LC-MS: Masa exacta calculada = 470.1, se encontró [M+H]⁺ = 471.1.

Ácido 2-((R)-9-cloro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletíl)carbamoíl)-2,3-dihidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepín-4(5H)-il)acético

Se agitó una mezcla de 2-((R)-9-cloro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletíl)carbamoíl)-2,3-

dihidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (2 g, 4.2 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (40 mL) en dioxano (80 mL) a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (1. g, 92.8 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.0. LC-MS: Masa exacta calculada = 456.1, se encontró $[M+H]^+$ = 457.1.

(R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido 2-((R)-9-cloro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (1 g, 2.19 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se añadió HATU (1.25 g, 3.29 mmol, 1.5 eq), clorhidrato de bis(metil-d3)amina (383 mg, 4.38 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (1.4 g, 10.95 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 5:1) para dar el producto (800 mg, 74.7 %) como un sólido blanco. TLC: DCM/MeOH = 5:1, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 565.2, se encontró $[M+H]^+$ = 566.2.

((R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de terbutilo

A una solución de (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (750 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq) en TEA (20 mL) y DMA (2 mL) se añadió (Boc)₂O (6.5 g, 30.6 mmol, 20.0 eq), DMAP (238 mg, 1.95 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 2) para dar el producto (750 mg, 83 %) como un sólido marrón. TLC: PE/EA= 1:2, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 589.2, se encontró $[M+H]^+$ = 590.2

Ácido (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

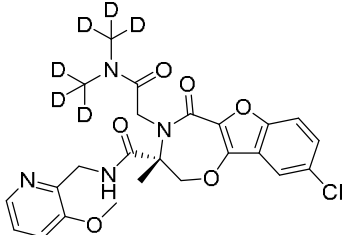
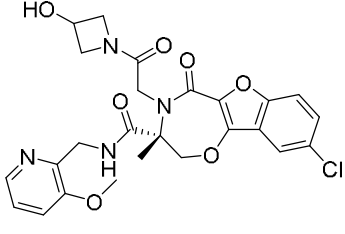
A una solución de ((R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de terbutilo (750 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq) en THF (5 mL), MeOH (6 mL), H₂O (3 mL) se añadió KOH (1.4 g, 25.4 mmol, 20.0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se

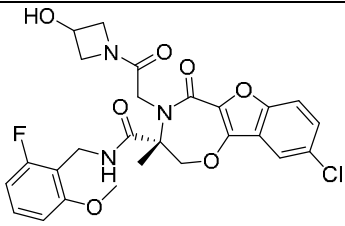
concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (410 mg, 83.6 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: Masa exacta calculada = 386.1, se encontró $[M+H]^+$ = 387.1

5 (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (150 mg, 0.389 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se añadió HATU (222 mg, 0.584 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron (2-fluoro-6-metoxifenil)metanamina (72.3 mg, 0.466 mmol, 1.2 eq) y DIPEA (251 mg, 1.95 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (85 mg, 41.8 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 523.2, se encontró $[M+H]^+$ = 524.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 7.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

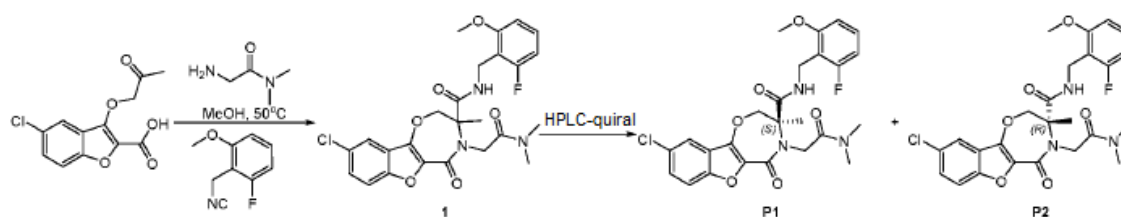
20 Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al anterior.

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
103		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[M+H]^+$ = 507.2
104		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.82 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.45 – 3.95 (m, 8H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 1.58 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[M+H]^+$ = 529.2

105		105 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.82 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 18.1, 9.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.03 (m, 5H), 4.03 – 3.83 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). LC-MS: Se encontró [M+H]⁺ = 546.2
-----	---	---

Ejemplos 106 y 107

9-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida y (S)-9-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



9-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (7 g, 26.1 mmol, 1.0 eq), 2-amino-N,N-dimetilacetamida (3.2 g, 31.32 mmol, 1.2 eq) y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (4.3 g, 26.1 mmol, 1.0 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (7 g, 51.8 %) en forma de un sólido amarillo.

TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 517.2, se encontró [M+H]⁺ = 518.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 3H), 4.01- 3.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

(S)-9-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5- tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

HPLC quiral: Columna AS-H quiral (0.46 cm ID x 15 cm L), CO₂:etanol (0.1 % DEA) (70:30); flujo 2.5 mL/min, monitorizado a 254 nm. Pico1 = 3.397 min, 100 % ee, 3.2 g. LC-MS: Masa exacta calculada = 517.2, se encontró [M+H]⁺ = 518.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57

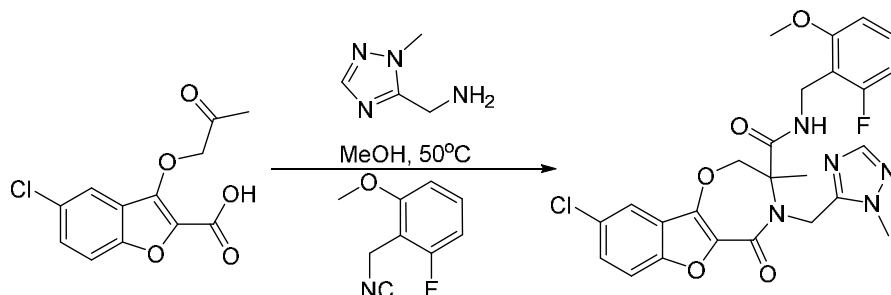
(s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.15 – 6.93 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.18 (m, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

(R)-9-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

HPLC quiral: Columna AS-H quiral (0.46 cm ID x 15 cm L), CO₂:etanol (0.1 % DEA) (70:30); flujo 2.5 mL/min, monitorizado a 254 nm. Pico2 = 3.661 min, 98.05 % ee, 3.1 g. LC-MS: Masa exacta calculada = 517.2, se encontró [M+H]⁺ = 518.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.15 – 6.93 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.18 (m, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

Ejemplo 108

9-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

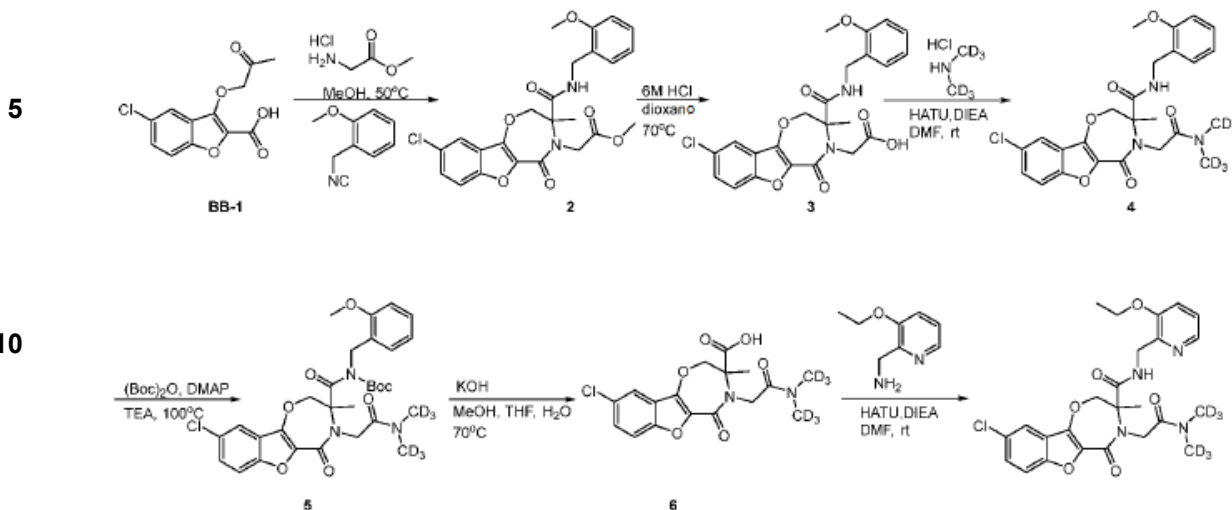


9-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (80 mg, 0.298 mmol, 1.0 eq), (1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanamina (40 mg, 0.358 mmol, 1.2 eq), y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (59 mg, 0.358 mmol, 1.02 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (70 mg, 44.5 %) como un sólido blanco. TLC: DCM/MeOH = 10:1, UV; R_f Material de partida = 0.1, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 527.2, se encontró [M+H]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 15.3, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

Ejemplo 109

4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-((3-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



2-(9-cloro-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo

Se agitó una mezcla de ácido 5-cloro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (2.4 g, 8.9 mmol, 1.0 eq), clorhidrato de glicinato de metilo (1.68 g, 13.4 mmol, 1.5 eq), TEA (2.71 g, 26.8 mmol, 3.0 eq) y 1-(isocianometil)-2-metoxibenceno (2.63 g, 16.38 mmol, 1.2 eq) en MeOH (20 mL) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (2.6 g, 59.7 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 486.1, se encontró [M+H]⁺ = 487.1.

Ácido 2-(9-cloro-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético

Una mezcla de 2-(9-cloro-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (2.5 g, 5.13 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (40 mL) en dioxano (80 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (2.3 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 472.0, se encontró [M+H]⁺ = 473.1.

4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido 2-(9-cloro-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-

dihidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (1 g, 2.1 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se añadió HATU (1.2 g, 3.1 mmol, 1.5 eq), clorhidrato de bis(metil-d3)amina (370 mg, 4.2 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (1.36 g, 10.5 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 5:1) para dar el producto (900 mg, 85 %) como un sólido blanco. TLC: DCM/MeOH = 5:1, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 505.1, se encontró [M+H]⁺ = 506.2.

5

10

(4-(2-(Bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)(2-metoxibencil)carbamato de ter-butilo

A una solución de 4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (900 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq) en TEA (20 mL) y DMA (2 mL) se añadió (Boc)₂O (7.7 g, 35.6 mmol, 20.0 eq), DMAP (238 mg, 1.95 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1:2) para dar el producto (650 mg, 60 %) como un sólido marrón. TLC: PE/EA = 2:1, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 605.1, se encontró [M+H]⁺ = 606.1.

15

20

Ácido 4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

A una solución de (4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)(2-metoxibencil)carbamato de ter-butilo (500 mg, 0.826 mmol, 1.0 eq) en THF (5 mL), MeOH (6 mL), H₂O (3 mL) se añadió KOH (0.925 g, 16.5 mmol, 20.0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (300 mg, 94 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: Masa exacta calculada = 386.1, se encontró [M+H]⁺ = 387.1

25

30

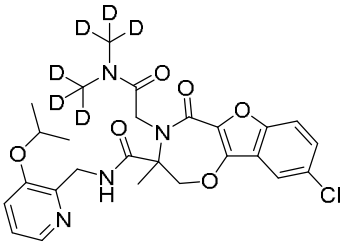
4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-((3-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobencofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

35

A una solución de ácido 4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-3-metil-5-oxo-

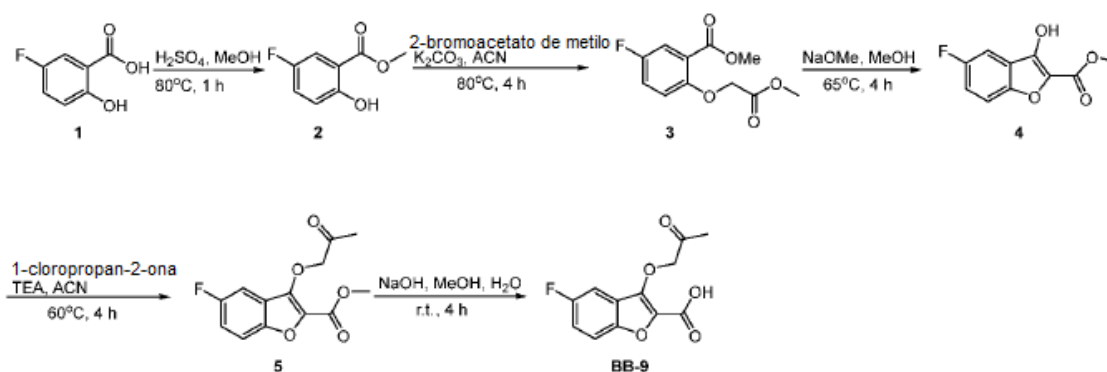
2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (100 mg, 0.077 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se añadió HATU (141 mg, 0.116 mmol, 1.5 eq). Se añadieron (3-etoxipiridin-2-il)metanamina (43.3 mg, 0.085 mmol, 1.1 eq) y DIPEA (167 mg, 0.388 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (80 mg, 59.7 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 521.2, se encontró [M+H]⁺ = 522.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 4.21 – 3.80 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al anterior.

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
110		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.44 (m, 3H), 4.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.21 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 6H). LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 535.2

Intermediario BB-9

Ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico



5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (190 g, 1.218 mol, 1.0 eq) en MeOH (2 L) se añadió H₂SO₄ (98 %, 100 mL), la mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se monitorizó por LCMS. El producto bruto se destiló a presión reducida, se lavó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se destiló a presión reducida para dar el

producto (192 g, 94 %) como sólido marrón, TLC: PE/EA = 5: 1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.5. LC-MS: Masa exacta calculada = 170.0, encontrada $[M+H]^+$ = 169.0.

5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (205 g, 1.34 mol, 1.2 eq) durante 30 minutos a una mezcla agitada del compuesto 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (190 g, 1.12 mol, 1.0 eq), 18-corona-6 (3 g, 0.011 mol, 0.02 eq) y carbonato de potasio (232 g, 1.68 mol, 1.5 eq) en MeCN (1 L). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se diluyó con EA (2 L) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar el producto (270 g, 87 %) en forma de un sólido marrón. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. TLC: PE/EA = 4: 1, UV; R_f Material de partida = 0.7, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 242.0, se encontró $[M+H]^+$ = 243.0.

15 6-bromo-3-hidroxifuro[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo

A una mezcla del compuesto 5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (250 g, 1.1 mol, 1.0 eq) en MeOH (3 L) se añadió NaOMe (30 % en metanol, 5 M, 264 mL, 1.32 mol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para dar el producto (190 g, 80 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.5, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 210.0, se encontró $[M+H]^+$ = 211.1.

5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla del compuesto 5-fluoro-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (190 g, 0.905 mol, 1.0 eq) en acetonitrilo (1 L) se le añadió TEA (110 g, 1.086 mol, 1.2 eq), cloroacetona (92 g, 0.995 mmol, 1.1 eq), la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto (132 g, 73 %) como un sólido de color marrón. TLC: PE/EA = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.8. LC-MS: Masa exacta calculada = 266.0, se encontró $[M+H]^+$ = 267.0

Ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (BB-9)

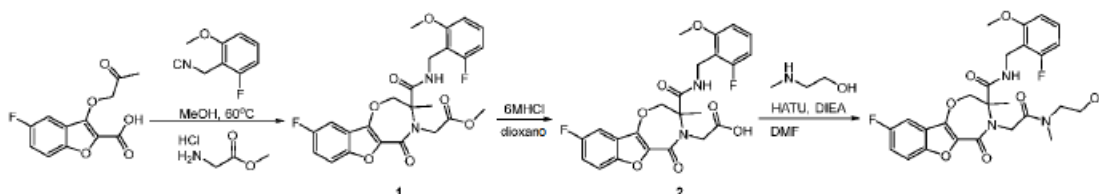
Una solución del compuesto bruto 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (55 g, 0.207 mol, 1.0 eq) en MeOH (1.2 L) y NaOH al 10 % en agua (600 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para dar el producto (27 g, 31 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: DCM: MeOH = 5: 1, UV; R_f Material de partida = 0.9, Producto = 0.2.

LC-MS: Masa exacta calculada = 252.0, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.51 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

Ejemplo 111

9-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-4-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



2-(9-fluoro-3-((2-fluoro-6-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo

Una mezcla de ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (900 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq), clorhidrato de glicinato de metilo (669 mg, 5.36 mmol, 1.5 eq) y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (707 mg, 4.285 mmol, 1.2 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (1 g, 57.4 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 488.1, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489.1$.

Ácido 2-(9-fluoro-3-((2-fluoro-6-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético

Una mezcla de 2-(9-fluoro-3-((2-fluoro-6-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (820 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (40 mL) en dioxano (80 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (750 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 474.1, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.1$

9-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-4-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

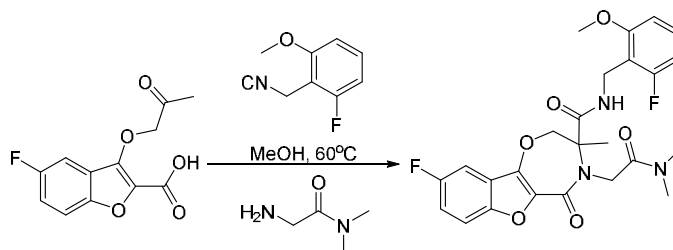
A una solución de ácido 2-(9-fluoro-3-((2-fluoro-6-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-

112

2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se añadió HATU (120 mg, 0.420 mmol, 1.5 eq). Se añadieron 2-(metilamino)etan-1-ol (31 mg, 0.42 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (136 mg, 1.05 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (70 mg, 62.5 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 531.2, se encontró [M+H]⁺ = 532.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 80.0, 54.0, 18.7 Hz, 5H), 3.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 – 3.43 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.50 (s, 2H).

Ejemplo 112

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-9-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

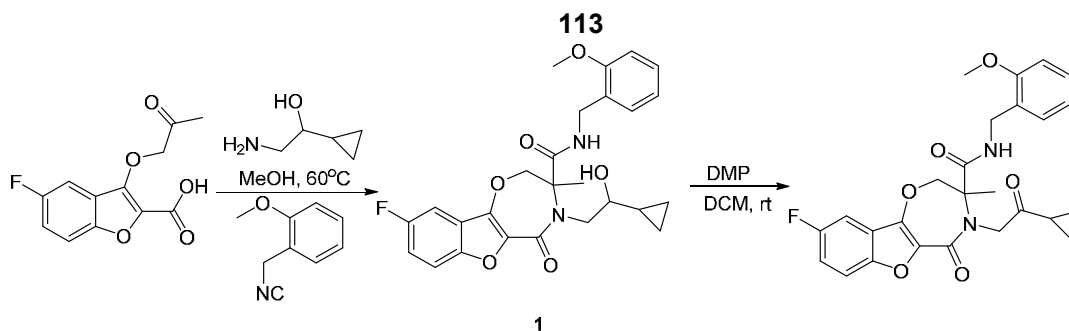


4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-9-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofurano-2-carboxílico (100 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq), 2-amino-N,N-dimetilacetamida (91 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (147 mg, 0.89 mmol, 1.5 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (58 mg, 29 %) como un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 502.2, se encontró [M+H]⁺ = 501.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.21 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

Ejemplo 113

4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)-9-fluoro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



4-(2-ciclopropil-2-hidroxietyl)-9-fluoro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

10 Una mezcla de ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (998 mg, 3.96 mmol, 1.0 eq), 2-amino-1-ciclopropiletan-1-ol (600 mg, 5.94 mmol, 1.5 eq), y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (698 mg, 4.75 mmol, 1.2 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (1.1 g, 58 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 482.2, se encontró [M+H]⁺ = 483.2.

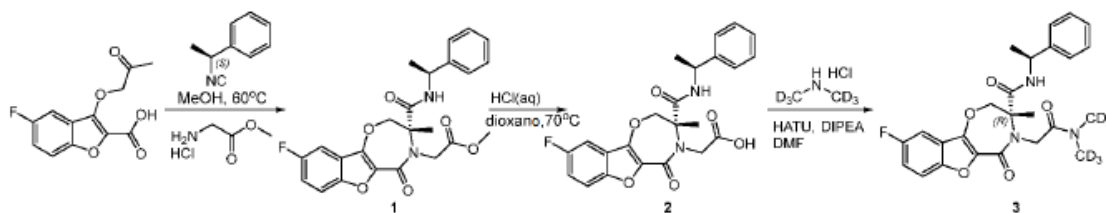
4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)-9-fluoro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

20 Una mezcla de 4-(2-ciclopropil-2-hidroxietyl)-9-fluoro-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (100 mg, 0.207 mmol, 1.0 eq) y Periodinano de Dess-Martin (131 mg, 0.31 mmol, 1.5 eq) en DCM (20 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (25 mg, 25 %) como un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 480.2, se encontró [M+H]⁺ = 481.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 15.9, 6.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.06 – 0.73 (m, 4H).

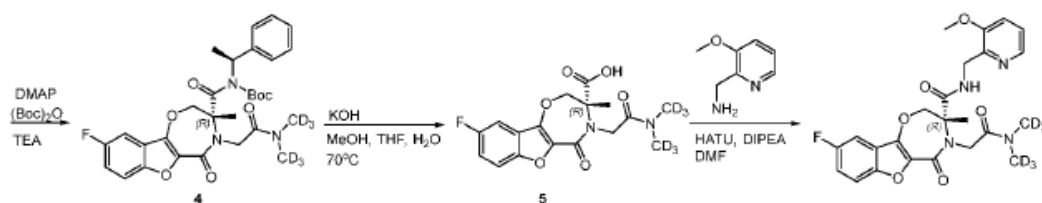
Ejemplo 114

(R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2, 3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

5



10



2-((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo

15

Una mezcla de ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (1.3 g, 5.155 mmol, 1.0 eq), clorhidrato de glicinato de metilo (1.4 g, 10.31 mmol, 2.0 eq), TEA (1.03 g, 10.31 mmol, 2.0 eq) y (S)-(1-isocianoetil)benceno (0.9 g, 10.31 mmol, 2.0 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (550 mg, 23.5 %) como un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4, isómero = 0.6; LC-MS: Masa exacta calculada = 454.1, se encontró [M+H]⁺ = 455.1.

20

Ácido 2-((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético

25

Una mezcla de 2-((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (500 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (8 mL) en dioxano (6 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (436 mg, 90 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.0. LC-MS: Masa exacta calculada = 440.1, se encontró [M+H]⁺ = 441.1.

30

(R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

35

A una solución de ácido 2-((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (400 mg, 0.908 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se añadió HATU (690 mg, 1.816 mmol, 2.0 eq), clorhidrato de bis(metil-d3)amina (92 mg,

1.816 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (234 mg, 1.816 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 5:1) para dar el producto (200 mg, 46.7 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 473.2, se encontró [M+H]⁺ = 474.2.

((R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonilo)((S)-1-feniletil)carbamato de terbutilo

A una solución de (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (150 mg, 0.317 mmol, 1.0 eq) en TEA (50 mL) se añadió (Boc)₂O (10 g, 45.8 mmol, 144.0 eq), DMAP (18 mg, 0.158 mmol, 0.5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1:2) para dar el producto (210 mg, 100 %) como un sólido marrón. TLC: PE/EA= 1:2, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 589.2, se encontró [M+H]⁺ = 590.2.

Ácido (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

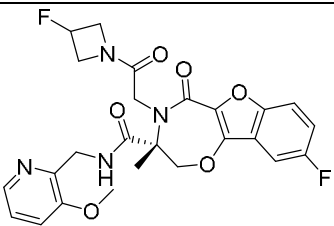
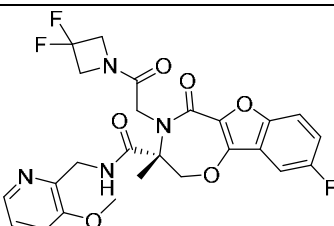
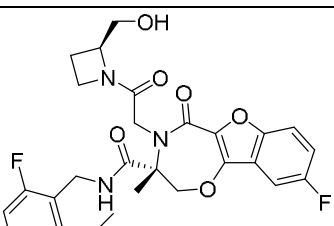
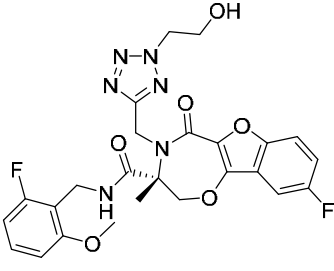
A una solución de ((R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonilo)((S)-1-feniletil)carbamato de terbutilo (150 mg, 0.261 mmol, 1.0 eq) en THF (5 mL) y MeOH (10 mL) se añadió KOH (10 %, 10 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (120 mg, 89 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: Masa exacta calculada = 370.1, se encontró [M+H]⁺ = 371.1

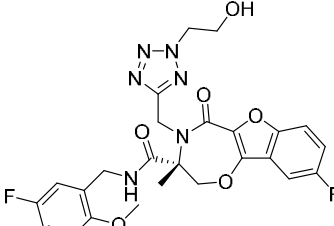
(R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido (R)-4-(2-(bis(metil-d3)amino)-2-oxoetil)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se añadió HATU (205 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron (3-metoxipiridin-2-il)metanamina (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (70 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc

(3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (20 mg, 15 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 579 encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 – 4.25 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

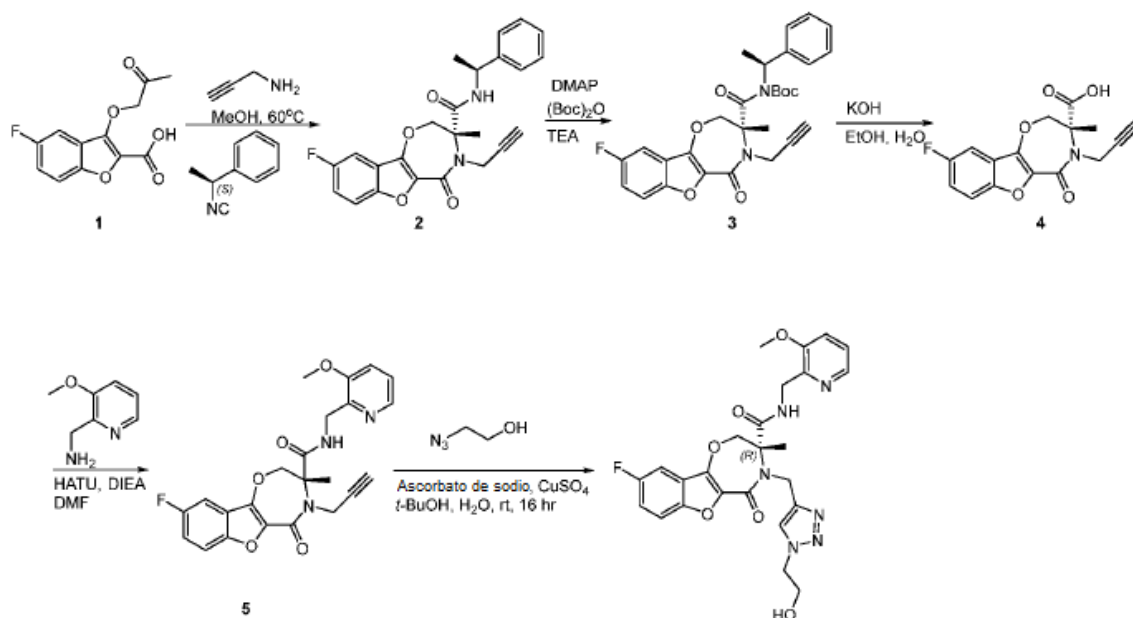
Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al anterior:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
115		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.62 – 5.32 (m, 1H), 4.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 1H), 4.46 – 4.03 (m, 7H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.2$
116		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.37 (td, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.47 – 4.28 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533.2$
117		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 0.5H), 9.21 (s, 0.5H), 7.55 (td, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.33 (tt, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 15.5, 7.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 19.2, 7.8$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.25 – 4.72 (m, 2H), 4.66 – 4.06 (m, 7H), 3.97 – 3.70 (m, 3H), 3.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 0.5H), 2.03-2.00 (m, 0.5H), 1.54 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544.2$
118		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 9.0, 3.9$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 11.8, 8.4, 3.7$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 3H), 4.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.6, 5.4$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 4H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543.2$

119		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 36.6, 16.0, 5.6 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 543.2
-----	---	---

Ejemplo 120

(R)-9-fluoro-4-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



(R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-3-(2-oxopropoxi)benzofurano-2-carboxílico (4 g, 15.86 mmol, 1.0 eq), prop-2-in-1-amina (1.3 g, 23.79 mmol, 1.5 eq) y 1-(isocianometil)-2-metoxibenceno (2.3 g, 17.45 mmol, 1.1 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (2.7 g, que contenía 30 % de isómero) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0,

Producto = 0.4. isómero = 0.5; LC-MS: Masa exacta calculada = 420.1, se encontró $[M+H]^+ = 421.1$.

((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo

- 5 A una solución de (R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (2.7 g, 6.43 mmol, 1.0 eq) en TEA (20 mL) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20 mL), DMAP (1.18 g, 9.64 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y
- 10 la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 5:1) para dar el producto (1.05 g) como un sólido marrón. TLC: PE/EA= 5:1, UV; R_f Material de partida = 0.15, Producto = 0.5.; LC-MS Masa exacta calculada = 520.1, se encontró $[M+H]^+ = 521.1$

Ácido (R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

- 15 A una solución de ((R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo (1.05 g, 2.0 mmol, 10 eq) en THF (10 mL) y MeOH (20 mL) se añadió KOH (10 %, 20 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se
- 20 acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (640 mg, 100 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. LC-MS: Masa exacta calculada = 317.1, se encontró $[M+H]^+ = 318.1$

(R)-9-fluoro-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

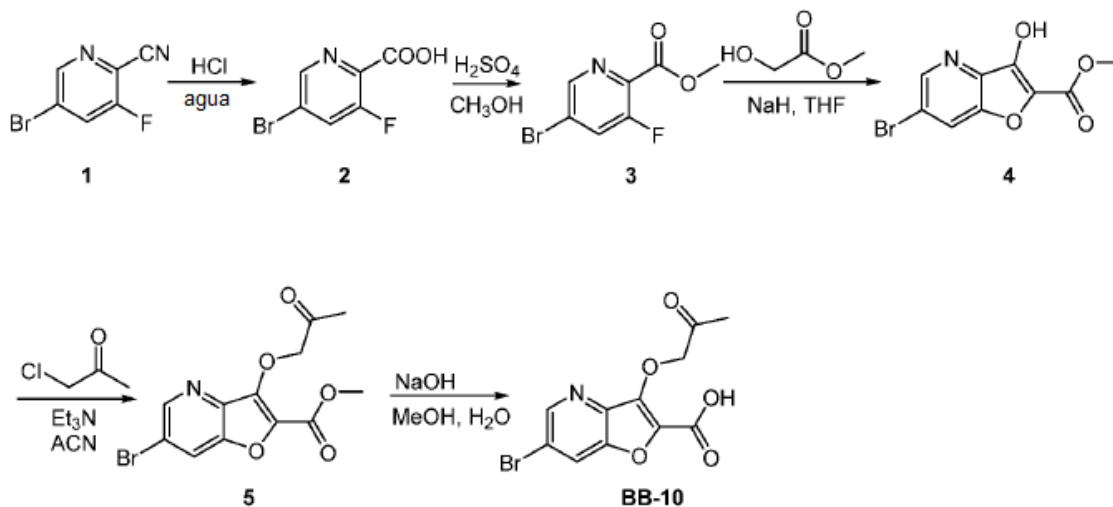
- 25 A una solución de ácido (R)-9-fluoro-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (600 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq) en DMF (15 mL) se añadió HATU (1.07 g, 2.83 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron (3-metoxipiridin-2-il)metanamina (522 mg, 3.78 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (1.5 g, 11.34 mmol, 6.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
- 30 durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (650 mg, 78.6 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 437.1, se encontró $[M+H]^+ = 438.1$.

- 35 **(R)-9-fluoro-4-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida**

A una disolución de ácido 4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico (150 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) en t-BuOH (3 mL) y H₂O (3 mL) se añadió 2-azidoetan-1-ol (33 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq), CuSO₄·5H₂O (21 mg, 0.085 mmol, 0.25 eq), TEA (34 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) y ascorbato sódico (34 mg, 0.17 mmol, 0.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (22 mg, 12 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 524.2, se encontró [M+H]⁺ = 525.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.14 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 1.65 (s, 3H).

Intermediario BB-10

Ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridin-2-carboxílico



Ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico

5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (45 g, 0.223 mol, 1.0 eq) en HCl conc. (36 %) (500 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se monitorizó por LCMS. La mezcla resultante se enfrió y se vertió en agua con hielo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para dar el producto (49 g, 99.4 %) como un sólido amarillo, TLC: DCM/MeOH = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.9, Producto = 0.15.

5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico (49 g, 0.222 mol, 1.0 eq) en MeOH

(0.7 L) se añadió H_2SO_4 (98 %, 50 mL), la mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se monitorizó por LCMS. El producto bruto se destiló a presión reducida, se lavó con H_2O , se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se destiló a presión reducida para dar el producto (48.3 g, 92.7 %) como sólido marrón, TLC: PE/EA = 1: 1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.5.

5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo (48.3 g, 0.208 mol, 1.0 eq) en THF (1.5 L) se le añadió NaH (25 g, 0.619 mol, 3.0 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 30 min, luego 2-hidroxiacetato de metilo (28 g, 0.309 mol, 1.5 eq). La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para dar el producto (49 g, 87.2 %) como un sólido marrón, TLC: PE/EA = 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.5, Producto = 0.1. LC-MS: Masa exacta calculada = 270.9, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.9$.

6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo

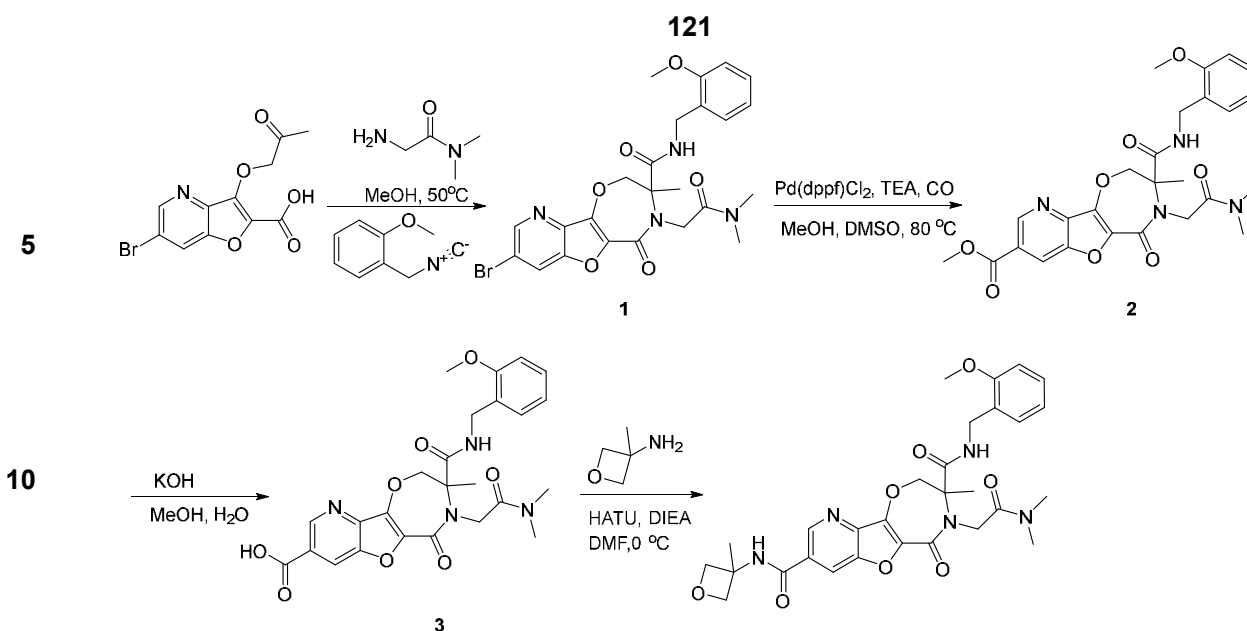
A una mezcla del compuesto 6-bromo-3-hidroxifuro[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (49 g, 0.18 mol, 1.0 eq) en acetonitrilo (1 L) se le añadió TEA (54 g, 0.54 mol, 3.0 eq), cloroacetona (33.3 g, 0.36 mmol, 2.0 eq), la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto (42 g, 87 %) como un sólido de color marrón. TLC: PE/EA = 2: 1, UV; R_f Material de partida = 0.2, Producto = 0.5. LC-MS: Masa exacta calculada = 326.9, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.9$

Ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (BB-3, V2616-041)

A una solución de 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo (42 g, 0.128 mol, 1.0 eq) en MeOH (300 L) y NaOH al 10 % en agua (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para dar el producto (28 g, 69.7 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV; R_f Material de partida = 0.9, Producto = 0.1. LC-MS: Masa exacta calculada = 312.9, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.9$.

Ejemplo 121

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N3-(2-metoxibencil)-3-metil-N8-(3-metiloxetan-3-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3,8-dicarboxamida



8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (3 g, 9.55 mmol, 1.0 eq), 2-amino-N,N-dimetilacetamida (1.4 g, 14.33 mmol, 1.5 eq) y 1-(isocianometil)-2-metoxibenceno (1.3 g, 12.42 mmol, 1.3 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para dar el producto (2.4 g, 46 %) como un sólido amarillo. TLC: DCM/MeOH = 20:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4.

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

Una mezcla de 8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (500 mg, 0.92 mmol, 1.0 eq), TEA (464 mg, 4.58 mmol, 5 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (67 mg, 0.092 mmol, 0.1 eq) en MeOH (20 mL) y DMSO (5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h bajo CO. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (330 mg, 60 %) como un sólido amarillo. TLC: DCM/MeOH = 20:1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.5.

Ácido 4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxílico

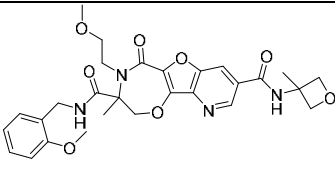
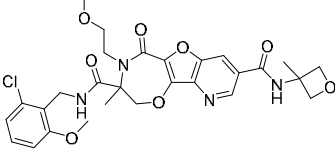
A una solución de 4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-((2-metoxibencil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (330 mg, 0.629 mmol, 1.0 eq) en THF (10 mL) y MeOH (20 mL) se añadió KOH (10 %, 20 mL). La mezcla

se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (310 mg, 96.5 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso.

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N3-(2-metoxibencil)-3-metil-N8-(3-metiloxetan-3-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3,8-dicarboxamida

A una solución de (R)-9-fluoro-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (380 mg, 0.744 mmol, 1.0 eq) en DMF (2 mL) se añadió HATU (425 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq), 3-metiloxetan-3-amina (92 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq) y DIPEA (141 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (150 mg, 42 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 490.2, se encontró [M+H]⁺ = 491.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54-4.42 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 15.4, 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 2H).

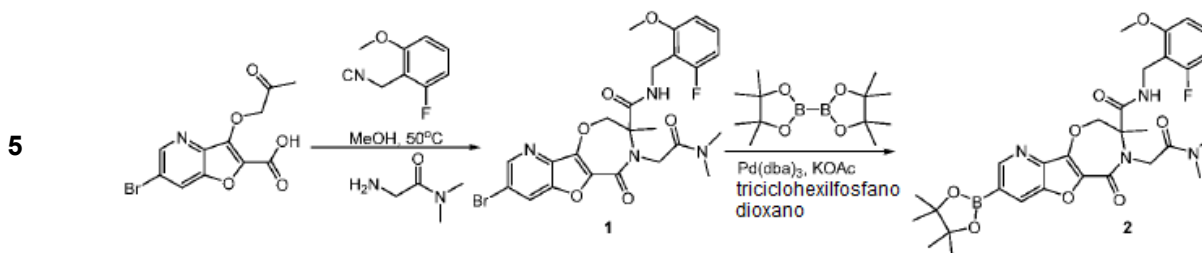
Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al anterior:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
122		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 17.9, 7.9 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 3H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 553
123		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). LC-MS: 587.2 [M+1] ⁺

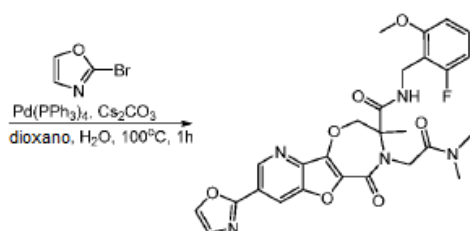
Ejemplo 124

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-

oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



10



15

8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)furo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (500 mg, 1.59 mmol, 1.0 eq), 2-amino-N,N-dimetilacetamida (146 mg, 1.43 mmol, 0.9 eq), y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (289 mg, 1.75 mmol, 1.1 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (320 mg, 35 %) como un sólido amarillo. TLC: DCM/MeOH = 20:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4.

25

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

30

Una mezcla de 8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (300 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2700 mg, 10.6 mmol, 20 eq), KOAc (156 mg, 1.6 mmol, 3.0 eq), Pd₂(dba)₃ (48 mg, 0.053 mmol, 0.1 eq) y triciclohexilfosfano (29 mg, 0.106 mmol, 0.2 eq) en dioxano (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante

35

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (200 mg, 61 %) como un sólido amarillo.

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

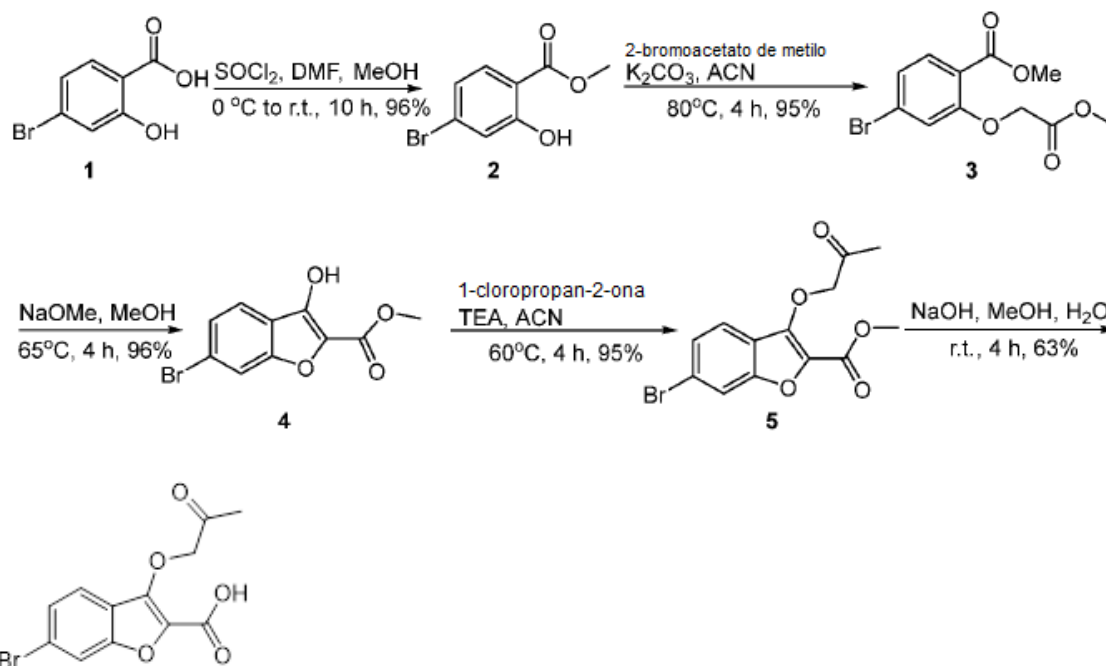
Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (288 mg, 0.88 mmol, 3.0 eq), intermediario 4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (180 mg, 0.294 mmol, 1.0 eq) y 2-bromooxazol (87 mg, 0.589 mmol, 2.0 eq) en dioxano (3 mL) y H₂O (0.3 mL) se desgasificó con argón durante 2 min, la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1) para dar el producto (28 mg, 17 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 551.2, se encontró [M+H]⁺ = 552.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Intermediario BB-11

Ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico

125



4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo

Una mezcla del compuesto ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (200 g, 0.92 mol, 1.0 eq), SOCl_2 (550 g, 4.60 mol, 5.0 eq) y DMF (15 mL) en MeOH (500 mL) se calentó a 65°C y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con NaOH sat., se extrajo con EA, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto (205 g, 96 %) como un sólido amarillo claro. TLC: PE/EA = 3: 1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.8. LC-MS: Masa exacta calculada = 230.0, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.0$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.82 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

4-bromo-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (164 g, 1.07 mol, 1.2 eq) durante 30 minutos a una mezcla agitada del compuesto 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (205 g, 0.89 mol, 1.0 eq) y carbonato de potasio (192 g, 1.33 mol, 1.5 eq) en MeCN (2 L). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se diluyó con EA (2 L) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar el producto (255 g, 95 %) en forma de un sólido marrón. TLC: PE/EA = 3: 1, UV; R_f Material de partida = 0.8, Producto = 0.5. LC-MS: Masa exacta calculada = 302.0, se

encontró $[M+H]^+ = 303.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

6-bromo-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo

5 A una mezcla del compuesto 4-bromo-2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (255 g, 0.84 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) se le añadió NaOMe (30 % en metanol, 182 mL, 1.01 mol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para dar el producto (220 g, 96 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 3:1, UV; R_f Material de partida = 0.5, Producto = 0.4. LC-MS: Masa exacta calculada = 270.0, se encontró $[M+H]^+ = 271.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo

15 A una mezcla del compuesto 6-bromo-3-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (200 g, 0.74 mol, 1.0 eq) en acetonitrilo (1 L) se le añadió TEA (89 g, 0.89 mol, 1.2 eq), cloroacetona (75 g, 0.81 mmol, 1.1 eq), la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto (23 g, 95 %) como un sólido de color marrón. TLC: PE/EA = 3: 1, UV; R_f Material de partida = 0.4, Producto = 0.6. LC-MS: Masa exacta calculada = 326.0, se encontró $[M+H]^+ = 327.1$.

Ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico

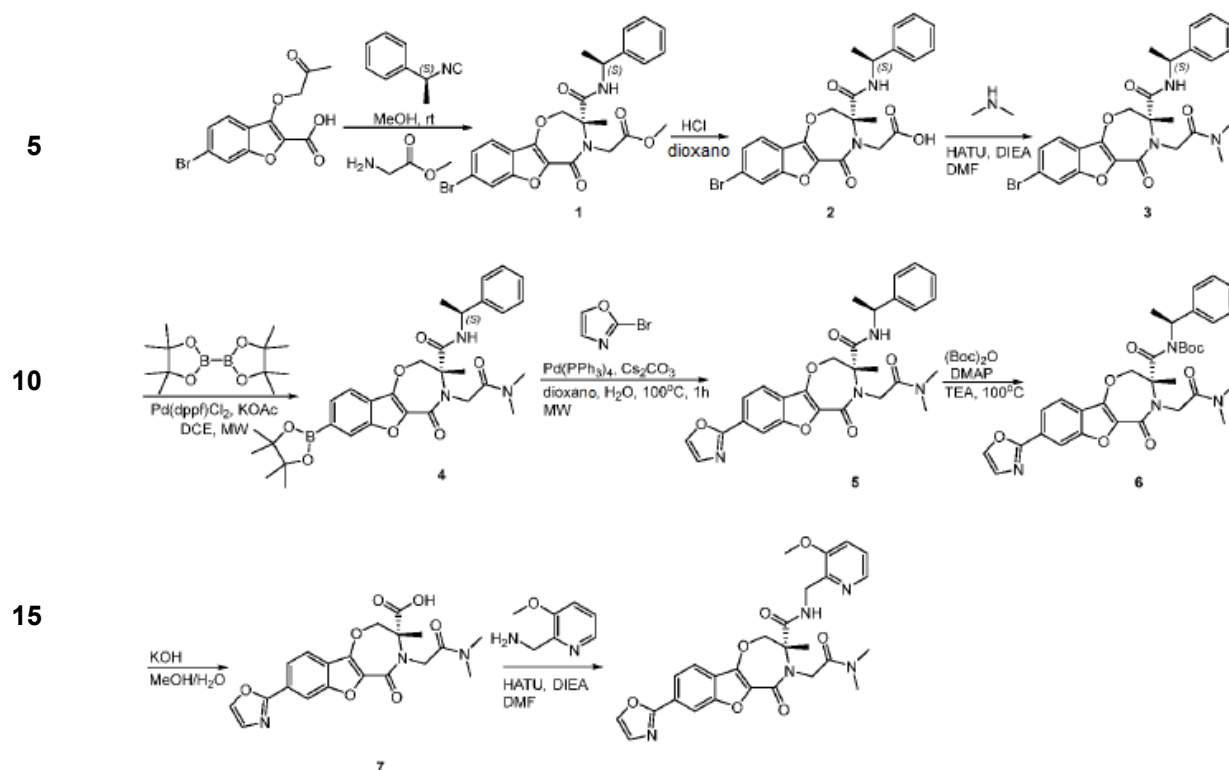
25 Una solución del compuesto bruto 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (100 g, 0.31 mol, 1.0 eq) en MeOH (1 L) y NaOH al 20 % en agua (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para dar el producto (60 g, 63 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV; R_f Material de partida = 0.9, Producto = 0.2. LC-MS: Masa exacta calculada = 312.0, se encontró $[M+H]^+ = 313.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.49 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

35

Ejemplo 125

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-8-(oxazol-

2-il)-5-oxo -2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



20 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo

Una mezcla de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (55 g, 0.176 mol, 1.0 eq), glicinato de metilo (24 g, 0.263 mol, 1.5 eq) y (S)-(1-isocianoetil)benceno (24 g, 0.263 mol, 1.5 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (40 g, 43.9 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, Producto = 0.4, isómero = 0.6.

30 Ácido 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético

Una mezcla de 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (40 g, 77.62 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (600 mL) se agitó en dioxano (800 mL) a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (35 g, 92 %) en forma de un sólido amarillo.

35 (R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (27 g, 53.86 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se añadió HATU (41 g, 107.7 mmol, 2.0 eq), dimetilamina (50 mL, 2 M, 107.7 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (45 mL, 269.3 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 5:1) para dar el producto (25 g, 89 %) en forma de un sólido blanco.

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (3.5 g, 4.73 mmol, 0.1 eq), acetato de potasio (23 g, 236.6 mmol, 5.0 eq), (R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (25 g, 47.31 mmol, 1.0 eq) y bis(pinacolato)diboro (60 g, 236.6 mmol, 5.0 eq) en dioxano (600 mL) se desgasificó con argón durante 5 minutos, la mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para dar el producto (12 g, 45 %) como un sólido de color amarillo claro.

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (1.2 g, 1.04 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (6.8 g, 20.86 mmol, 2.0 eq), intermediario (R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (6 g, 10.43 mmol, 2.0 eq) y 2-bromooxazol (3 g, 20.86 mmol, 2.0 eq) en dioxano (100 mL) y H₂O (10 mL) se desgasificó con argón durante 2 minutos, la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1) para dar el producto (3.8 g, 72 %) como un sólido de color amarillo claro.

((R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-

butilo

A una solución de ((R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (4 g, 7.74 mmol, 1.0 eq) en TEA (100 mL) se añadió (Boc)₂O (17 g, 77.44 mmol, 10.0 eq), DMAP (0.95 g, 7.74 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se añadió agua (150 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 2) para dar el producto (4 g, 75 %) como un sólido marrón.

Ácido (R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

A una solución de ((R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de terbutilo (3.5 g, 5.676 mmol, 1.0 eq) en THF (25 mL), MeOH (50 mL) se añadió KOH (10 %, 50 mL), la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (2.3 g, 82 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso.

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido (R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-8-(oxazol-2-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (2.3 g, 5.564 mmol, 1.0 eq) en DMF (20 mL) se añadió HATU (4.2 g, 11.14 mmol, 2.0 eq), (3- metoxipiridin-2-il)metanamina (1.5 g, 11.13 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (3.6 g, 27.82 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (130 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 130 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (2 g, 70 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 533.2, se encontró [M+H]⁺ = 534.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al anterior:

35

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
---------	------------	------------------

130

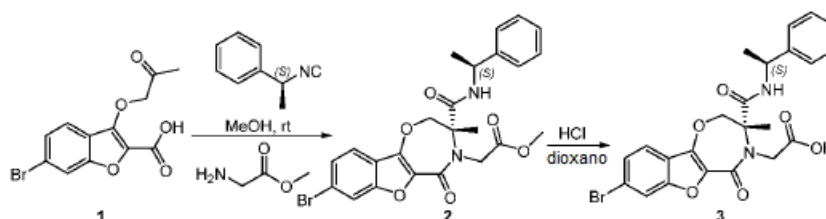
5	126		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 624.2
10	127		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 540.2
15	128		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 8.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 618.2

20

Ejemplo 129

(R)-8-(4-cianooxazol-2-il)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

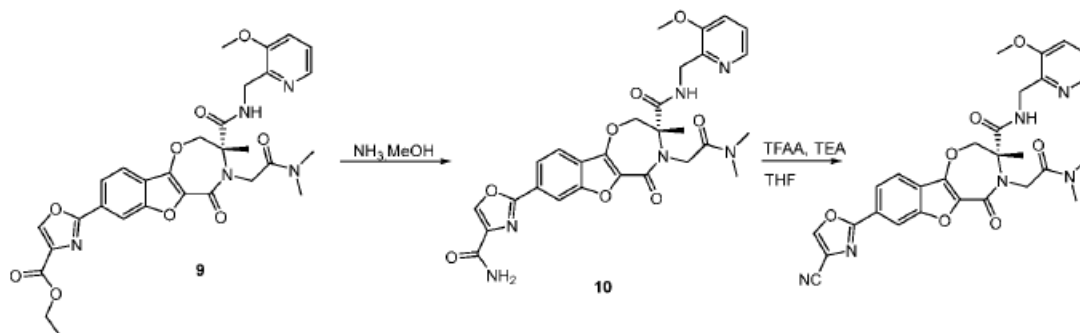
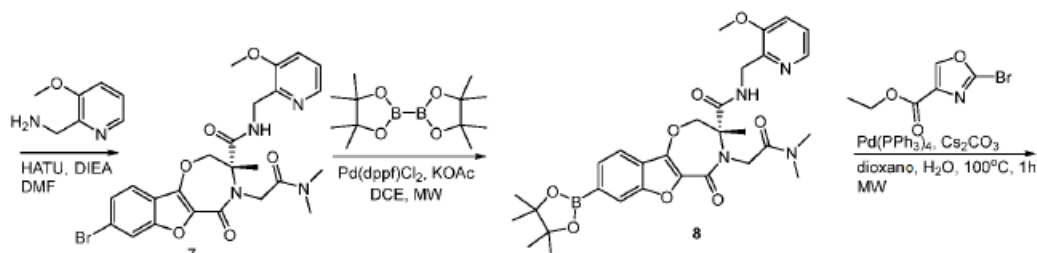
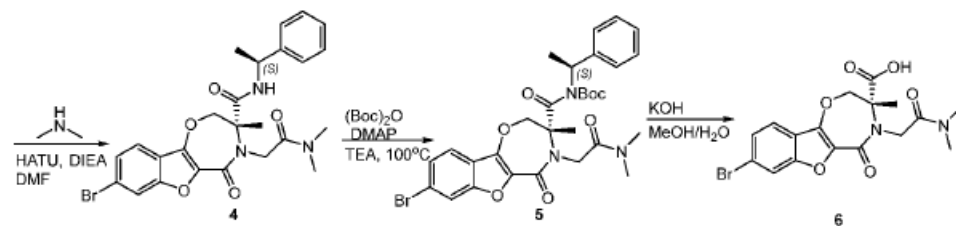
25



30

35

131



2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo

Una mezcla de ácido 6-bromo-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (55 g, 0.176 mol, 1.0 eq), glicinato de metilo (24 g, 0.263 mol, 1.5 eq) y (S)-(1-isocianoetil)benceno (24 g, 0.263 mol, 1.5 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (40 g, 43.9 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 1:1, UV; R_f Material de partida = 0.0, producto = 0.4, isómero = 0.6

Ácido 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético

Una mezcla de 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acetato de metilo (40 g, 77.62 mmol, 1.0 eq), HCl 6 M (600 mL) se agitó en dioxano (800 mL) a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La solución se extrajo con EA y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (35 g, 92 %) en forma de un sólido amarillo.

((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido 2-((R)-8-bromo-3-metil-5-oxo-3-(((S)-1-feniletil)carbamoil)-2,3-dihidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)acético (27 g, 53.86 mmol, 1.0 eq) en DMF (30 mL) se añadió HATU (41 g, 107.7 mmol, 2.0 eq), dimetilamina (50 mL, 2 M, 107.7 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (45 mL, 269.3 mmol, 5.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 5:1) para dar el producto (25 g, 89 %) en forma de un sólido blanco.

((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonilo)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo

A una solución de (R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (22 g, 41.7 mmol, 1.0 eq) en TEA (200 mL) y DMA (90 mL) se añadió (Boc)₂O (150 mL), DMAP (2.8 g, 22.7 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se añadió agua (150 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 250 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 2) para dar el producto (15 g, 57.6 %) como un sólido marrón.

Ácido ((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico

A una solución de ((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carbonil)((S)-1-feniletil)carbamato de ter-butilo (15 g, 23.9 mmol, 1.0 eq) en THF (170 mL), MeOH (170 mL) y H₂O (100 mL) se añadió KOH (26.7 g, 478 mmol, 20 eq), la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró para dar el producto (8 g, 80 %) como un sólido blanco. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso.

((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

A una solución de ácido ((R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxílico (8 g, 18.86 mmol, 1.0 eq) en DMF (20 mL) se añadió HATU (37.7 g, 18.86 mmol, 1.0 eq), (3-metoxipiridin-2-il)metanamina (3.8 g,

27.82 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (3.6 g, 27.82 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (130 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 130 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (8 g, 77.9 %) como un sólido blanco.

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (670 mg, 0.917 mmol, 0.1 eq), acetato de potasio (4.5 g, 45.85 mmol, 5.0 eq), (R)-8-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (25 g, 9.17 mmol, 1.0 eq) y bis(pinacolato)diboro (11.6 g, 45.85 mmol, 5.0 eq) en dioxano (100 mL) se desgasificó con argón durante 5 min, la mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para dar el producto (3.3 g, 60.5 %) como un sólido de color amarillo claro.

(R)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(((3-metoxipiridin-2-il)metil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-8-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (643 mg, 0.557 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (3.6 g, 11.18 mmol, 2.0 eq), intermediario (R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (3.3 g, 5.57 mmol, 1.0 eq) y 2-bromooxazol-4-carboxilato de etilo (1.6 g, 7.2 mmol, 1.3 eq) en dioxano (100 mL) y H₂O (10 mL) se desgasificó con argón durante 2 minutos, la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (2.6 g, 77 %) como un sólido amarillo claro.

(R)-8-(4-carbamoiloxazol-2-il)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de (R)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(((3-metoxipiridin-2-il)metil)carbamoil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepin-8-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (2.6 g, 4.29 mmol, 1.0 eq) en NH₄MeOH (10 mL, 7 N) se agitó a 80 °C durante

2 h en MW. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (2.2 g, 89 %) en forma de un sólido amarillo.

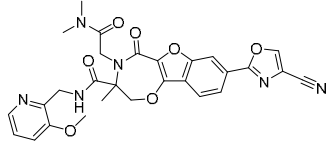
(R)-8-(4-cianooxazol-2-il)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

Una mezcla de (R)-8-(4-carbamoiioxazol-2-il)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida (2.2 g, 3.81 mol, 1.0 eq), TEA (1.54 g, 15.24 mol, 4.0 eq) y TFAA (1.6 g, 7.6 mol, 2 eq) en DCM (50 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (1.15 g, 52 %) como un sólido blanco.

LC-MS: Masa exacta calculada = 558.2, se encontró $[M+H]^+ = 559.2$.

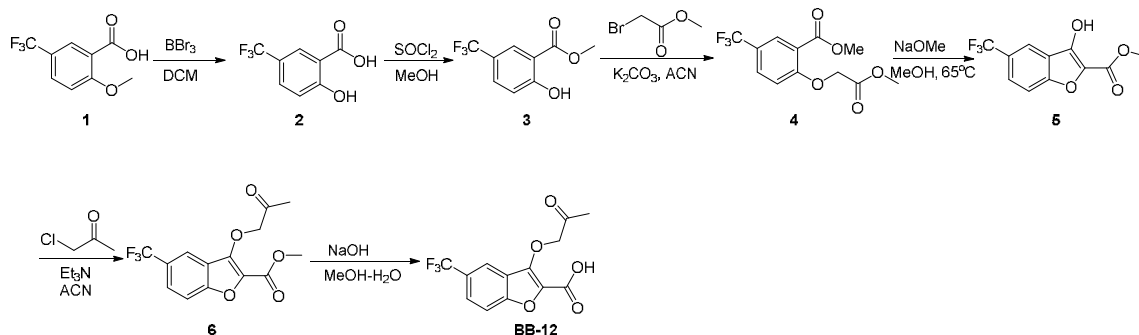
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

El siguiente ejemplo se preparó en forma racémica usando procedimientos similares a los anteriores:

Ejemplo	Gráfico de estructura	Datos analíticos
130		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[M+H]^+ = 559.2$

Intermediario BB-12

Ácido 5-trifluorometil-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico



Ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico

Se añadió gota a gota BBr_3 (1 M en DCM) (89 mL, 89 mmol, 2.0 eq) durante 30 min a una mezcla agitada del compuesto ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoico (9.8 g, 44.5 mmol, 1.0 eq), en DCM (100 mL) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, la mezcla se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió, se vertió en agua helada, se extrajo con DCM y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (9 g, 98 %) en forma de un sólido amarillo. TLC: PE/EA = 5:1, UV; R_f Material de partida = 0.7, Producto = 0.5.

2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

SOCl_2 (10 mL) se añadió gota a gota durante 5 min a una mezcla agitada del compuesto ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico (8.5 g, 41.24 mol, 1.0 eq) en MeOH (85 mL). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. El producto bruto se destiló a presión reducida, se lavó con H_2O , se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se destiló a presión reducida para dar el producto (8 g, 95 %) como un sólido marrón. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso. TLC: PE/EA = 5:1, UV; R_f Material de partida = 0.3, Producto = 0.8.

2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (6.11 g, 39.97 mol, 1.1 eq) durante 5 minutos a una mezcla agitada del compuesto 2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (8 g, 36.34 mol, 1.0 eq) y carbonato de potasio (15.07 g, 109 mol, 3.0 eq) en MeCN (80 mL). La mezcla se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se enfrió y las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se diluyó con EA (0.25 L) y la solución se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso, agua y salmuera. El producto bruto se destiló a presión reducida para dar el producto (10 g, 94 %) en forma de un sólido marrón. El producto bruto se utiliza directamente en el siguiente paso.

3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo

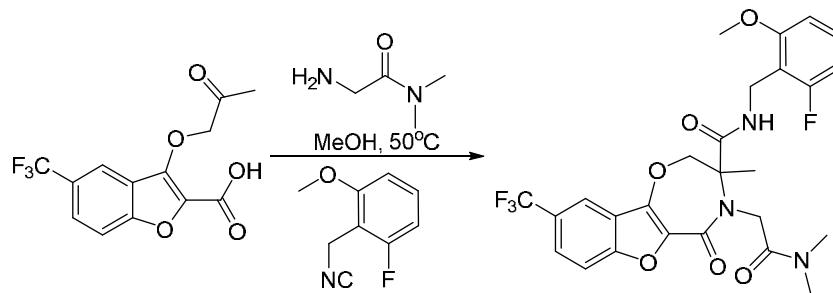
A una mezcla del compuesto 2-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (10 g, 34.22 mmol, 1.0 eq) en MeOH (100 mL) se le añadió NaOMe (30 % en metanol, 5 M, 13.6 mL, 68.44 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH 2. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para dar el producto (8.7 g, 97 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 260.0, se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.0$.

3-(2-oxopropoxi)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla del compuesto 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo (8.7 g, 33.44 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (90 mL) se le añadió TEA (9.32 mL, 66.88 mol, 2 eq), cloroacetona (3.7 g, 40.13 mmol, 1.2 eq), la mezcla se puso a reflujo durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto (9 g, 85 %) como un sólido de color marrón. LC-MS: Masa exacta calculada = 316.0, se encontró $[M+H]^+ = 317.0$.

Ácido 5-trifluorometil-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico (BB-5)

A una solución del compuesto bruto 3-(2-oxopropoxi)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo (8 g, 25.3 mmol, 1.0 eq) en MeOH (100 mL) y NaOH al 5 % en agua (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para dar el producto (3.8 g, 49 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: Masa exacta calculada = 302.0, se encontró $[M+H]^+ = 303.0$.

Ejemplo 131**4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-9-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida****4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-9-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida**

Ácido 3-(2-oxopropoxi)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq), 2-amino-N,N-dimetilacetamida (40.5 mg, 0.397 mmol, 1.2 eq) y 1-fluoro-2-(isocianometil)-3-metoxibenceno (65 mg, 0.397 mmol, 1.2 eq) en MeOH (10 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para dar el producto (90 mg, 30 %) como un sólido blanco. LC-MS: Masa exacta calculada = 551.2, se encontró $[M+H]^+ = 552.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H),

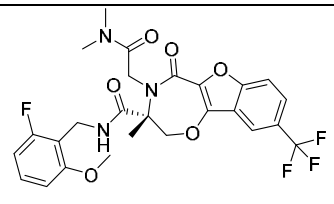
137

7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.31 (dt, J = 13.7, 11.3 Hz, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Usando procedimientos similares, se prepararon los siguientes ejemplos:

5

10

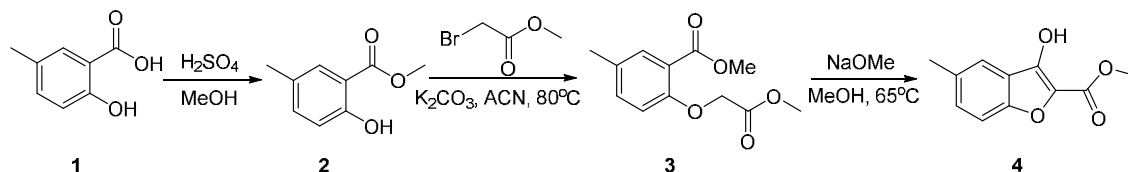
Ejemplo	Gráfico de estructura	Datos analíticos
132		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.31 (dt, J = 13.7, 11.3 Hz, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) LC-MS: Se encontró [M+H] ⁺ = 552.2

Ejemplo 133

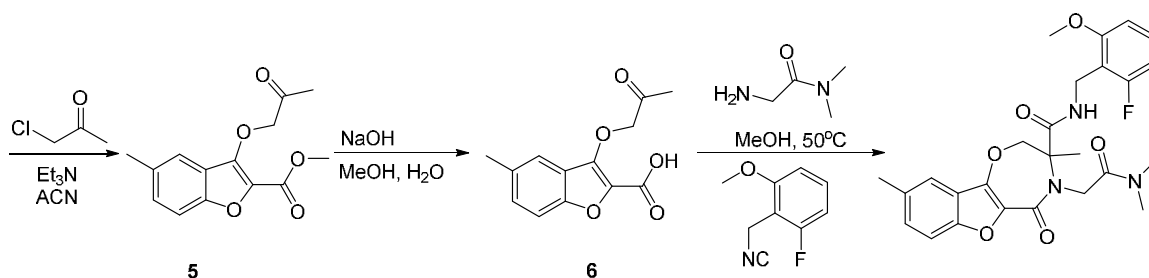
15

4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzofuro[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

20



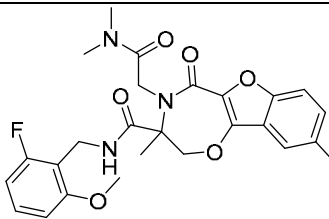
25



30

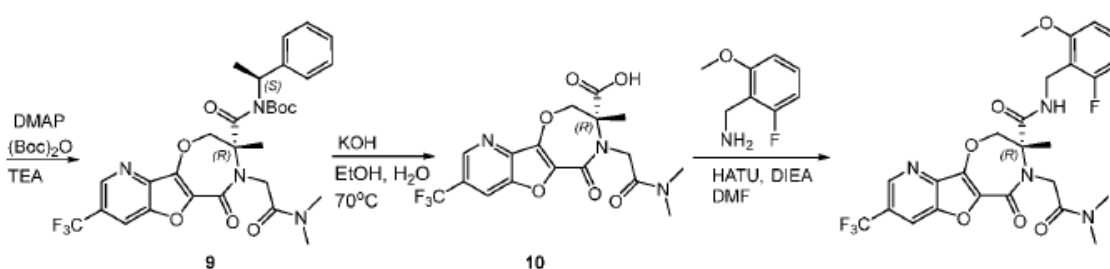
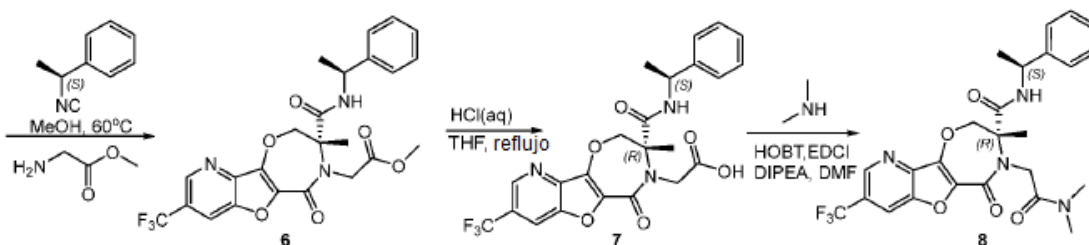
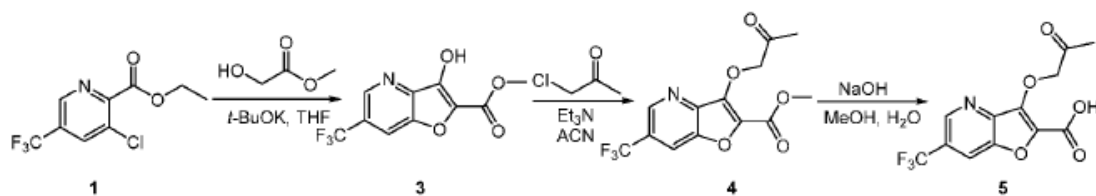
El ácido 5-metil-3-(2-oxopropoxi)benzofuran-2-carboxílico se preparó usando un procedimiento similar al anterior.

35

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
5 133		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.51 (s, 3H) LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498.2$

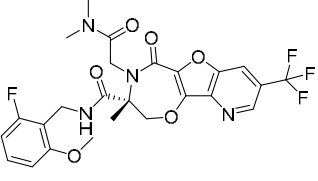
Ejemplo 134

(R)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[2',3':4,5]furo[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

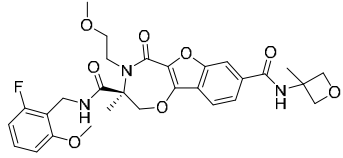
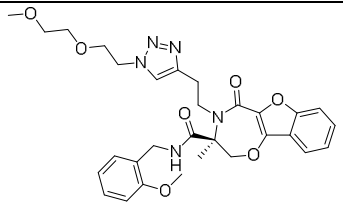
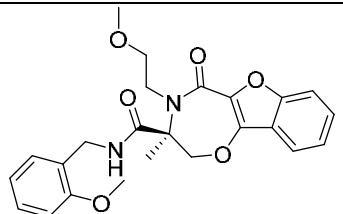


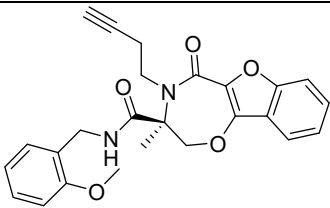
El ácido 3-(2-oxopropoxi)-6-(trifluorometil)furo[3,2-b]piridin-2-carboxílico se preparó usando un procedimiento similar al anterior.

139

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
134		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.79 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.57 (s, 3H). LC-MS: Se encontró $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553.2$

Ejemplos 135-138

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	BB
135		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 – 6.27 (m, 2H), 4.96 - 4.82 (m, 3H), 4.66 – 4.50 (m, 3H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: 570.20 $[\text{M}+1]^+$	BB-4
136		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.0, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 478.2 $[\text{M}+1]^+$	BB-1
137		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 4H), 4.96 - 4.95 (m, 1H), 4.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 2H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 3.19 - 3.18 (m, 4H), 2.76 - 2.75 (m, 2H), 1.58 (s, 3H). LC-MS: 435.04 $[\text{M}+1]^+$	BB-2

5	138		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.72 (t, J = 4 Hz, 1H), 6.5-6.57 (m, 2H), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.73-3.69 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 2.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). LC-MS: 433.2 [M+1] ⁺	BB-1
---	-----	---	---	------

Condiciones para el bioensayo basado en células de inducción KLF2

En medios de cultivo de células endoteliales, se preparó una reserva de la concentración de trabajo más alta con no más del 1 % de vehículo DMSO. Luego, la solución madre de trabajo se diluyó en serie 1:2 para obtener una curva de respuesta de concentración de 11 puntos. En la placa de 96 pocillos se incluyeron 2 compuestos de referencia con potencias conocidas. Se incluyó una columna DMSO en la placa de 96 pocillos en el porcentaje de vehículo más alto de las soluciones madre. A la placa de cultivo celular de 96 pocillos de células endoteliales humanas primarias que expresan luciferasa bajo el control del promotor KLF2 se le dosificaron 200 µL por pocillo de la serie de diluciones, así como a la columna de control DMSO. La placa de ensayo se incubó a 37 °C durante 24 horas. El sobrenadante se recogió a las 24 horas.

Luego se colocaron 20 µL del sobrenadante en una placa de 384 pocillos con duplicados ópticos. Las esquinas de la placa recibieron 20 µL del control positivo de la enzima Gaussia Luciferasa, así como 20 µL del sustrato Coelenterizina 50 µM. Luego, la lectura de la placa se calibra usando el control y se lee usando un Molecular Devices SpectraMax iD5, proporcionando luminiscencia en unidades relativas de luz (RLU por sus siglas en inglés). El lector de placas inyectó 20 µL del sustrato de Coelenterizina 50 µM inmediatamente antes de tomar la medición de RLU para cada pocillo.

Luego, las señales de la muestra se normalizaron a la señal promedio de la columna DMSO, así como a la señal máxima de uno de los compuestos de referencia, como se muestra en las ecuaciones siguientes:

$$\frac{\text{Media de replicas ópticas de muestra (RLU)}}{\text{Media de todos los controles DMSO (RLU)}} = \text{Normalización del vehículo}$$

$$\frac{\text{Normalización del vehículo} - 1}{\text{Máximo del compuesto de referencia} - 1} = \text{Escalado a Señal Máxima}$$

La EC₅₀ de cada compuesto se define entonces como cuando la curva de concentración-respuesta pasa 0.5.

El rango de actividad se define de la siguiente manera:

Categoría	EC ₅₀ (nM)
A	Entre 501 y 5000
B	Entre 51 y 500
C	Menor o igual a 50

- 5 Utilizando estas definiciones de actividad, la actividad biológica de los ejemplos se muestra a continuación:

10

15

20

25

30

35

Ejemplo	Rango de actividad	Ejemplo	Rango de actividad
2	A	68	B
3	B	69	B
4	A	70	B
5	A	71	B
5	C	72	B
6	A	73	B
7	B	74	A
9	A	75	B
10	A	76	B
11	A	77	B
12	A	78	B
13	A	79	B
14	B	80	A
15	A	81	B
16	A	82	B
17	A	83	B
18	A	84	C
19	A	85	C
20	A	86	C
21	A	87	C
22	A	88	C
23	A	89	C
24	A	90	C
25	A	91	C
26	A	92	C

142

5

10

15

20

25

30

35

27	A	93	C
28	A	94	C
29	A	95	A
30	A	96	A
31	A	97	A
32	A	99	A
33	A	100	B
34	A	101	B
35	A	102	B
36	A	103	B
37	A	104	B
38	A	105	B
39	A	106	B
40	A	107	B
41	A	108	B
42	B	109	B
43	A	110	A
44	A	111	B
45	A	112	B
46	A	113	B
47	A	114	B
48	A	115	B
49	A	116	B
50	B	117	B
52	B	118	B
53	B	119	B
54	B	120	B
55	B	121	B
56	B	122	B
57	B	123	B
58	B	124	B

143

59	B	125	C
60	B	126	C
61	B	127	C
62	B	128	C
63	B	129	C
64	B	130	C
65	B	131	B
66	A	132	B
67	B	133	B
51	C	134	B

Confirmación de la estereoquímica del ejemplo 129

Cristal obtenido a partir de diclorometano/metanol/acetato de etilo/n-hexano en una proporción 1:1:1:1 después de 8 días a temperatura ambiente (15-23 °C)

Parámetros del instrumento (Bruker D8 Venture):

Fuente de luz: Diana Cu

Rayos X: Cu-K α (=1.54178Å)

Detector: Detector de superficie CMOS

Resolución: 0.88Å

Corriente y voltaje: 50 kV, 1.2 mA

Tiempo de exposición: 3 s

Distancia del detector de superficie a la muestra: 40 mm

Temperatura de prueba:

170(2)K

Análisis estructural y proceso de refinación:

Después de la reducción integral de los datos de difracción mediante el programa SAINT, la corrección empírica de absorción de los datos se realiza utilizando el programa SADABS, el análisis de la estructura monocristalina con el método directo utilizando SHEXLT2014 y la estructura se refina mediante el método de mínimos cuadrados. El proceso de refinamiento del átomo de hidrógeno se obtiene mediante cálculo isotrópico, los átomos de hidrógeno en O y N se obtienen mediante densidad electrónica residual, los átomos de hidrógeno en C-H se obtienen calculando la hidrogenación y se refinan adoptando un modelo de conducción. La constante de flack es -0.03 (10) a través del diagrama de estructura y podemos determinar la configuración absoluta. La configuración C10 en la estructura es S.

Datos del cristal

C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₇	$F(000) = 584$
$M_r = 558.55$	$D_x = 1.404 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclínica, $P2_1$	Cu K α radiación, $\lambda = 1.54184 \text{ Å}$
$a = 6.3656 (3) \text{ Å}$	Parámetros de celda de 7553 reflexiones.
$b = 13.1446 (7) \text{ Å}$	$\theta = 2.8\text{--}74.4^\circ$

144

$c = 15.7883 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0.86 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 89.949 (3)^\circ$	$T = 170 \text{ K}$
$V = 1321.06 (12) \text{ \AA}^3$	Bloque, incoloro
$Z = 2$	$0.08 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}$

5 *Recopilación de datos*

10	D8 VENTURE difractómetro	4717 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$
	Φ y ω escaneos	$R_{\text{int}} = 0.043$
	Corrección de absorción: escaneo múltiple SADABS2016/2 (Bruker, 2016/2) se utilizó para la corrección de la absorción. wR2(int) era 0.1698 antes y 0.0611 después de la corrección. La relación de transmisión mínima a máxima es 0.8191. El factor de corrección $\lambda/2$ No está presente	$\theta_{\text{máx}} = 74.4^\circ$, $\theta_{\text{mín}} = 2.8^\circ$
	$T_{\text{mín}} = 0.617$, $T_{\text{máx}} = 0.754$	$h = -7@7$
	11589 reflexiones medidas	$k = -16@15$
15	4863 reflexiones independientes	$l = -19@16$

Refinamiento

20	Refinamiento en F^2	Ubicación del sitio de hidrógeno: inferida de sitios vecinos
	Matriz de mínimos cuadrados: completa	Parámetros del átomo de H restringidos
	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0646P)^2 + 0.1991P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
	$wR(F^2) = 0.110$	$(\Delta/\sigma)_{\text{máx}} < 0.001$
	$S = 1.06$	$\Delta\rho_{\text{máx}} = 0.49 \text{ e \AA}^{-3}$
25	4863 reflexiones	$\Delta\rho_{\text{mín}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$
	375 parámetros	Estructura absoluta: Flack x determinado utilizando los cocientes de 1956 $[(+)-(-)]/[(+)+(-)]$ (Parsons, Flack y Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
	1 restricción	Parámetro de estructura absoluta: -0.03 (10)

Detalles especiales:

- 30** *Geometría.* Todas las esd (excepto la esd en el ángulo diédrico entre dos planos l.s.) se estiman utilizando la matriz de covarianza completa. Las esd de las celdas se tienen en cuenta individualmente en la estimación de esd en distancias, ángulos y ángulos de torsión; Las correlaciones entre esd en los parámetros de la celda solo se utilizan cuando están definidas por la simetría del cristal. Se utiliza un tratamiento aproximado (isotrópico) de las esd de las
- 35** celdas para estimar las esd que involucran planos l.s.

Refinamiento. Refinado como un gemelo de 2 componentes.

Coordenadas atómicas fraccionarias y parámetros de desplazamiento isotrópico o isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2$) para (cu_20221392_0m)

		x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
5	O3	0.5519 (5)	0.2648 (2)	0.7687 (2)	0.0287 (6)
	O2	0.9176 (6)	0.5833 (3)	0.8086 (2)	0.0388 (8)
	C13	0.6397 (7)	0.4484 (3)	0.5830 (2)	0.0219 (8)
	O4	0.6585 (5)	0.2615 (2)	0.59000 (18)	0.0253 (6)
	O7	-0.1727 (5)	0.5640 (2)	0.3728 (2)	0.0310 (7)
10	O6	0.8678 (5)	0.5839 (2)	0.6054 (2)	0.0294 (7)
	C10	0.8667 (7)	0.3393 (3)	0.7116 (2)	0.0217 (8)
	O5	0.5025 (5)	0.5178 (2)	0.54468 (19)	0.0232 (6)
	O1	0.3515 (8)	0.5777 (4)	0.9929 (3)	0.0534 (10)
	C8	0.6611 (6)	0.3424 (3)	0.7645 (2)	0.0206 (7)
15	N2	0.6300 (6)	0.4279 (3)	0.8085 (2)	0.0276 (7)
	H2	0.696509	0.483661	0.793301	0.033*
	C26	-0.3533 (8)	0.5738 (4)	0.3275 (3)	0.0327 (9)
	H26	-0.421457	0.635543	0.312575	0.039*
	N1	0.8012 (8)	0.4135 (5)	0.9724 (3)	0.0507 (13)
20	N4	1.2270 (7)	0.6547 (3)	0.7743 (3)	0.0346 (9)
	C16	1.0826 (7)	0.5820 (3)	0.7671 (3)	0.0282 (8)
	C15	1.1276 (6)	0.4931 (3)	0.7065 (3)	0.0243 (8)
	H15A	1.200230	0.519208	0.655510	0.029*
	H15B	1.222450	0.443988	0.734751	0.029*
25	C11	0.8494 (7)	0.2626 (3)	0.6384 (3)	0.0249 (8)
	H11A	0.967142	0.275554	0.598860	0.030*
	H11B	0.870268	0.193600	0.662164	0.030*
	C19	0.3531 (7)	0.4594 (3)	0.5048 (2)	0.0209 (8)
	C27	-0.4162 (7)	0.4794 (4)	0.3079 (3)	0.0286 (9)
30	C24	0.1803 (7)	0.4993 (3)	0.4618 (3)	0.0237 (8)
	H24	0.154411	0.570306	0.458215	0.028*
	C25	-0.1390 (7)	0.4618 (3)	0.3790 (3)	0.0253 (8)
	C23	0.0490 (7)	0.4281 (4)	0.4249 (3)	0.0239 (8)
	C20	0.3921 (7)	0.3566 (3)	0.5138 (3)	0.0221 (8)
35	N3	0.9340 (5)	0.4405 (3)	0.6808 (2)	0.0206 (7)
	N5	-0.2784 (7)	0.4087 (3)	0.3411 (3)	0.0305 (8)
	C28	-0.5985 (9)	0.4518 (5)	0.2598 (3)	0.0407 (11)
	C2	0.5380 (11)	0.5369 (5)	1.0144 (4)	0.0476 (13)
	C21	0.2619 (7)	0.2853 (3)	0.4737 (3)	0.0240 (8)
	H21	0.290126	0.214405	0.476865	0.029*
	C1	0.2748 (15)	0.6559 (7)	1.0473 (5)	0.069 (2)
	H1A	0.135086	0.677283	1.028362	0.104*
	H1B	0.370820	0.714144	1.045570	0.104*
	H1C	0.265899	0.629981	1.105397	0.104*
	C12	0.5774 (7)	0.3506 (3)	0.5657 (3)	0.0229 (8)
	C5	0.9095 (11)	0.4405 (6)	1.0388 (5)	0.0607 (17)
	H5	1.040729	0.408573	1.049512	0.073*
	C9	1.0295 (7)	0.2954 (3)	0.7728 (3)	0.0283 (9)
	H9A	1.036197	0.337823	0.823747	0.043*

5	H9B	1.167509	0.294186	0.745269	0.043*
	H9C	0.988988	0.225969	0.788553	0.043*
	C3	0.6585 (12)	0.5673 (6)	1.0845 (4)	0.0585 (17)
	H3	0.616722	0.620320	1.121792	0.070*
	C7	0.4883 (7)	0.4308 (4)	0.8812 (3)	0.0305 (9)
10	H7A	0.428834	0.362301	0.891280	0.037*
	H7B	0.370775	0.478152	0.869589	0.037*
	N6	-0.7444 (9)	0.4333 (6)	0.2191 (4)	0.0627 (16)
	C17	1.4234 (8)	0.6586 (4)	0.7263 (4)	0.0408 (11)
	H17A	1.450935	0.591851	0.700870	0.061*
15	H17B	1.539056	0.676665	0.764289	0.061*
	H17C	1.411688	0.709811	0.681415	0.061*
	C4	0.8377 (14)	0.5149 (7)	1.0942 (5)	0.0662 (19)
	H4	0.921462	0.529666	1.142477	0.079*
	C14	0.8200 (6)	0.4966 (3)	0.6241 (2)	0.0220 (8)
	C22	0.0903 (7)	0.3222 (3)	0.4292 (3)	0.0245 (8)
	H22	-0.000811	0.275873	0.401233	0.029*
	C6	0.6072 (9)	0.4658 (4)	0.9587 (3)	0.0376 (11)
	C18	1.1860 (11)	0.7403 (4)	0.8303 (4)	0.0455 (13)
	H18A	1.132766	0.797822	0.797132	0.068*
	H18B	1.316419	0.760205	0.858796	0.068*
	H18C	1.081134	0.720683	0.872757	0.068*

Parámetros de desplazamiento atómico ($\text{\AA}^2$) para (cu_20221392_0m)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
20	O3	0.0277 (14)	0.0267 (15)	0.0317 (15)	-0.0066 (13)	0.0016 (13)
	O2	0.0398 (18)	0.0347 (18)	0.0417 (17)	-0.0114 (15)	0.0064 (15)
	C13	0.0234 (19)	0.0206 (19)	0.0218 (17)	0.0054 (15)	-0.0037 (15)
	O4	0.0293 (14)	0.0171 (12)	0.0294 (14)	0.0038 (11)	-0.0063 (12)
	O7	0.0313 (16)	0.0240 (15)	0.0376 (17)	0.0001 (12)	-0.0104 (14)
25	O6	0.0277 (15)	0.0223 (15)	0.0382 (16)	-0.0018 (12)	-0.0066 (13)
	C10	0.0239 (19)	0.0177 (17)	0.0236 (18)	0.0039 (15)	-0.0013 (16)
	O5	0.0240 (14)	0.0162 (14)	0.0293 (15)	0.0000 (11)	-0.0085 (12)
	O1	0.063 (3)	0.051 (2)	0.046 (2)	0.000 (2)	-0.0123 (19)
	C8	0.0206 (17)	0.0231 (19)	0.0181 (16)	0.0018 (14)	-0.0041 (15)
30	N2	0.0238 (17)	0.0285 (18)	0.0305 (17)	-0.0012 (14)	-0.0001 (14)
	C26	0.026 (2)	0.032 (2)	0.040 (2)	-0.0015 (19)	-0.0054 (18)
	N1	0.040 (3)	0.069 (3)	0.043 (3)	-0.021 (2)	-0.008 (2)
	N4	0.036 (2)	0.029 (2)	0.039 (2)	-0.0047 (16)	-0.0051 (18)
	C16	0.031 (2)	0.026 (2)	0.0284 (19)	-0.0031 (18)	-0.0072 (17)
35	C15	0.0177 (17)	0.0232 (19)	0.032 (2)	-0.0009 (15)	-0.0045 (16)
	C11	0.0253 (18)	0.0188 (17)	0.031 (2)	0.0049 (15)	-0.0055 (18)
	C19	0.0191 (18)	0.0213 (18)	0.0223 (17)	0.0009 (15)	-0.0027 (14)
	C27	0.024 (2)	0.035 (2)	0.027 (2)	-0.0038 (17)	-0.0037 (17)
	C24	0.023 (2)	0.0220 (19)	0.0262 (19)	0.0017 (16)	-0.0033 (16)
	C25	0.0250 (19)	0.0241 (19)	0.0268 (19)	0.0050 (16)	-0.0029 (17)
	C23	0.024 (2)	0.025 (2)	0.0233 (18)	0.0029 (16)	-0.0066 (15)
	C20	0.025 (2)	0.0183 (17)	0.0230 (18)	0.0006 (15)	-0.0032 (15)
	N3	0.0191 (15)	0.0177 (15)	0.0250 (16)	0.0008 (13)	-0.0044 (13)

5	N5	0.0294 (19)	0.031 (2)	0.0307 (19)	-0.0033 (15)	-0.0091 (15)	0.0017 (16)
	C28	0.035 (3)	0.047 (3)	0.040 (2)	-0.007 (2)	-0.012 (2)	0.005 (2)
	C2	0.053 (4)	0.051 (3)	0.039 (3)	-0.005 (3)	-0.002 (2)	0.001 (2)
	C21	0.026 (2)	0.0201 (19)	0.026 (2)	-0.0006 (15)	-0.0047 (16)	-0.0015 (16)
	C1	0.081 (5)	0.068 (5)	0.059 (4)	0.023 (4)	0.010 (4)	-0.014 (4)
	C12	0.0239 (19)	0.0225 (19)	0.0222 (19)	-0.0012 (16)	-0.0035 (16)	-0.0014 (15)
	C5	0.048 (3)	0.067 (4)	0.068 (4)	-0.002 (3)	-0.021 (3)	0.015 (3)
	C9	0.027 (2)	0.027 (2)	0.031 (2)	0.0007 (15)	-0.0062 (19)	0.0024 (17)
	C3	0.060 (4)	0.079 (5)	0.036 (3)	-0.013 (4)	-0.008 (3)	-0.001 (3)
	C7	0.0236 (19)	0.039 (2)	0.029 (2)	0.0033 (18)	-0.0010 (16)	-0.008 (2)
10	N6	0.047 (3)	0.084 (4)	0.057 (3)	-0.020 (3)	-0.029 (3)	0.015 (3)
	C17	0.029 (2)	0.031 (2)	0.062 (3)	-0.0083 (19)	-0.001 (2)	-0.007 (2)
	C4	0.072 (5)	0.068 (4)	0.059 (4)	-0.017 (4)	-0.004 (4)	-0.009 (3)
	C14	0.0234 (19)	0.0183 (19)	0.0242 (18)	0.0010 (14)	0.0002 (15)	-0.0006 (16)
	C22	0.024 (2)	0.026 (2)	0.0239 (19)	-0.0024 (17)	-0.0058 (17)	-0.0032 (16)
	C6	0.046 (3)	0.041 (3)	0.026 (2)	-0.016 (2)	0.001 (2)	0.0069 (19)
	C18	0.061 (4)	0.034 (3)	0.042 (3)	-0.006 (2)	0.001 (2)	-0.013 (2)

Parámetros geométricos (Å, °) para (cu_20221392_0m)

15	O3—C8	1.236 (5)	C27—C28	1.434 (7)
	O2—C16	1.238 (6)	C24—H24	0.9500
	C13—O5	1.401 (5)	C24—C23	1.384 (6)
	C13—C12	1.373 (6)	C25—C23	1.468 (5)
	C13—C14	1.463 (6)	C25—N5	1.278 (6)
	O4—C11	1.436 (5)	C23—C22	1.419 (6)
	O4—C12	1.337 (5)	C20—C21	1.403 (6)
	O7—C26	1.361 (6)	C20—C12	1.439 (6)
	O7—C25	1.364 (5)	N3—C14	1.369 (5)
	O6—C14	1.222 (5)	C28—N6	1.155 (8)
20	C10—C8	1.552 (6)	C2—C3	1.405 (9)
	C10—C11	1.538 (6)	C2—C6	1.357 (9)
	C10—N3	1.479 (5)	C21—H21	0.9500
	C10—C9	1.530 (6)	C21—C22	1.386 (6)
	O5—C19	1.375 (5)	C1—H1A	0.9800
	O1—C2	1.347 (9)	C1—H1B	0.9800
	O1—C1	1.426 (9)	C1—H1C	0.9800
	C8—N2	1.335 (6)	C5—H5	0.9500
	N2—H2	0.8800	C5—C4	1.389 (13)
	N2—C7	1.460 (6)	C9—H9A	0.9800
30	C26—H26	0.9500	C9—H9B	0.9800
	C26—C27	1.340 (7)	C9—H9C	0.9800
	N1—C5	1.304 (8)	C3—H3	0.9500
	N1—C6	1.430 (9)	C3—C4	1.342 (13)
	N4—C16	1.331 (6)	C7—H7A	0.9900
	N4—C17	1.462 (7)	C7—H7B	0.9900
	N4—C18	1.456 (7)	C7—C6	1.511 (6)
	C16—C15	1.536 (6)	C17—H17A	0.9800
	C15—H15A	0.9900	C17—H17B	0.9800
	C15—H15B	0.9900	C17—H17C	0.9800

148

5	C15—N3	1.471 (5)	C4—H4	0.9500
	C11—H11A	0.9900	C22—H22	0.9500
	C11—H11B	0.9900	C18—H18A	0.9800
	C19—C24	1.395 (6)	C18—H18B	0.9800
	C19—C20	1.382 (6)	C18—H18C	0.9800
10	C27—N5	1.381 (6)		
	O5—C13—C14	113.5 (3)	C14—N3—C15	111.8 (4)
	C12—C13—O5	110.1 (4)	C25—N5—C27	104.6 (4)
	C12—C13—C14	136.1 (4)	N6—C28—C27	177.2 (7)
15	C12—O4—C11	118.1 (3)	O1—C2—C3	124.6 (7)
	C26—O7—C25	105.3 (4)	O1—C2—C6	113.3 (5)
	C11—C10—C8	111.1 (3)	C6—C2—C3	122.0 (7)
	N3—C10—C8	113.4 (3)	C20—C21—H21	121.3
	N3—C10—C11	111.3 (3)	C22—C21—C20	117.4 (4)
20	N3—C10—C9	110.5 (3)	C22—C21—H21	121.3
	C9—C10—C8	104.0 (3)	O1—C1—H1A	109.5
	C9—C10—C11	106.0 (3)	O1—C1—H1B	109.5
	C19—O5—C13	105.4 (3)	O1—C1—H1C	109.5
	C2—O1—C1	115.9 (5)	H1A—C1—H1B	109.5
25	O3—C8—C10	118.7 (3)	H1A—C1—H1C	109.5
	O3—C8—N2	125.7 (4)	H1B—C1—H1C	109.5
	N2—C8—C10	115.3 (4)	C13—C12—C20	107.4 (4)
	C8—N2—H2	119.2	O4—C12—C13	130.7 (4)
	C8—N2—C7	121.5 (4)	O4—C12—C20	121.9 (3)
30	C7—N2—H2	119.2	N1—C5—H5	119.2
	O7—C26—H26	126.7	N1—C5—C4	121.6 (7)
	C27—C26—O7	106.6 (4)	C4—C5—H5	119.2
	C27—C26—H26	126.7	C10—C9—H9A	109.5
	C5—N1—C6	116.6 (6)	C10—C9—H9B	109.5
35	C16—N4—C17	124.8 (4)	C10—C9—H9C	109.5
	C16—N4—C18	118.9 (5)	H9A—C9—H9B	109.5
	C18—N4—C17	116.2 (4)	H9A—C9—H9C	109.5
	O2—C16—N4	122.0 (4)	H9B—C9—H9C	109.5
	O2—C16—C15	119.9 (4)	C2—C3—H3	122.9
	N4—C16—C15	118.1 (4)	C4—C3—C2	114.1 (7)
	C16—C15—H15A	109.2	C4—C3—H3	122.9
	C16—C15—H15B	109.2	N2—C7—H7A	109.8
	H15A—C15—H15B	107.9	N2—C7—H7B	109.8
	N3—C15—C16	111.9 (3)	N2—C7—C6	109.6 (4)
	N3—C15—H15A	109.2	H7A—C7—H7B	108.2
	N3—C15—H15B	109.2	C6—C7—H7A	109.8
	O4—C11—C10	117.9 (3)	C6—C7—H7B	109.8
	O4—C11—H11A	107.8	N4—C17—H17A	109.5
	O4—C11—H11B	107.8	N4—C17—H17B	109.5
	C10—C11—H11A	107.8	N4—C17—H17C	109.5
	C10—C11—H11B	107.8	H17A—C17—H17B	109.5
	H11A—C11—H11B	107.2	H17A—C17—H17C	109.5
	O5—C19—C24	124.0 (4)	H17B—C17—H17C	109.5
	O5—C19—C20	112.0 (4)	C5—C4—H4	117.7

149

C20—C19—C24	124.0 (4)	C3—C4—C5	124.7 (7)
C26—C27—N5	110.2 (4)	C3—C4—H4	117.7
C26—C27—C28	126.7 (5)	O6—C14—C13	119.7 (4)
N5—C27—C28	123.1 (4)	O6—C14—N3	122.1 (4)
C19—C24—H24	122.3	N3—C14—C13	118.2 (4)
C23—C24—C19	115.4 (4)	C23—C22—H22	119.5
C23—C24—H24	122.3	C21—C22—C23	120.9 (4)
O7—C25—C23	117.5 (4)	C21—C22—H22	119.5
N5—C25—O7	113.2 (4)	N1—C6—C7	114.2 (5)
N5—C25—C23	129.3 (4)	C2—C6—N1	120.8 (5)
C24—C23—C25	119.8 (4)	C2—C6—C7	124.9 (5)
C24—C23—C22	122.1 (4)	N4—C18—H18A	109.5
C22—C23—C25	118.1 (4)	N4—C18—H18B	109.5
C19—C20—C21	120.1 (4)	N4—C18—H18C	109.5
C19—C20—C12	105.0 (3)	H18A—C18—H18B	109.5
C21—C20—C12	134.9 (4)	H18A—C18—H18C	109.5
C15—N3—C10	125.1 (3)	H18B—C18—H18C	109.5
C14—N3—C10	123.1 (3)		

Bioactividad de los estereoisómeros.

Ejemplo ID			Cubo de bioactividad		
Racemato	S	R	Racemato	S	R
130		129	C	inactivo	C
	49	50	B	A	C
81	135	79	B	inactivo	B
106		107	B	inactivo	B
<i>no hecho</i>		102	<i>n/a</i>	inactivo	B
15			A	inactivo	B
	136	7	A	inactivo	B
15			A	inactivo	A
8	137	40	A	inactivo	A
5	138	6	A	inactivo	A

Incorporación por referencia

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad como si cada publicación o patente individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse como referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones contenidas en el presente documento.

Equivalentes

Si bien se han discutido modalidades específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras revisar esta memoria descriptiva y las

reivindicaciones siguientes. El alcance completo de la invención debe determinarse haciendo referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con dichas variaciones.

5

10

15

20

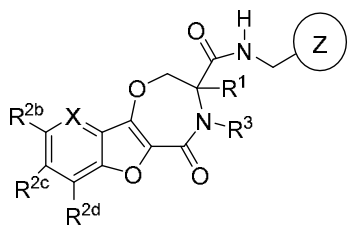
25

30

35

151
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la fórmula I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ representa alquilo inferior;

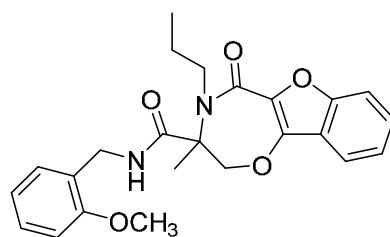
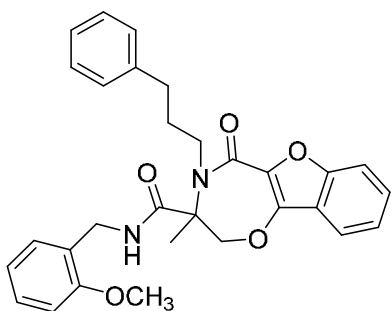
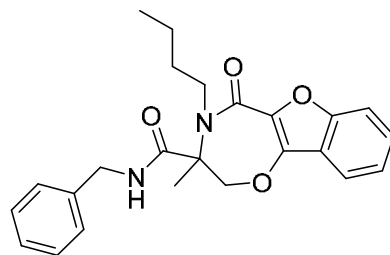
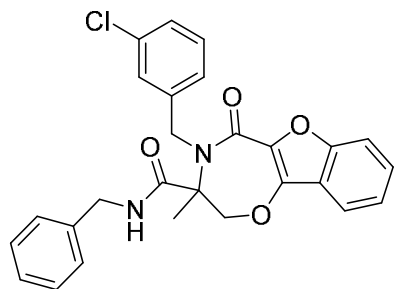
X representa C-R^{2a} o N;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno de ellos representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciano, acilo, carboxi, éster o amido;

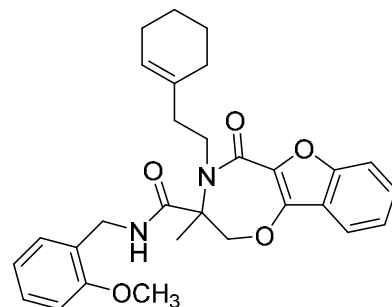
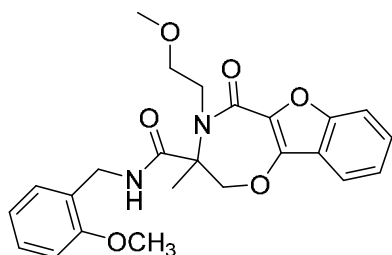
R³ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilalquilo, amidoalquilo, alcoxialquilo o acilalquilo; y

Z representa un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, acilo, carboxi, éster, amido, alcoxi y halo.

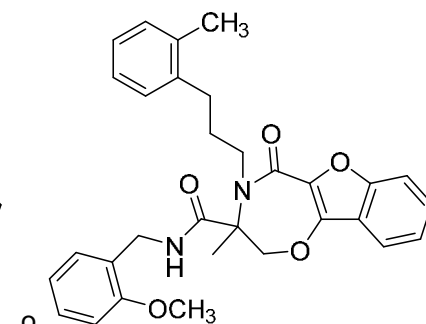
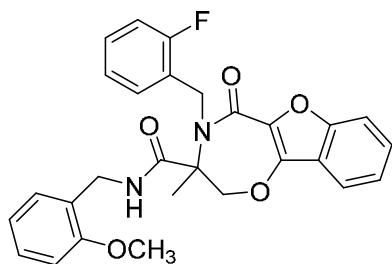
siempre que el compuesto no sea:



5



10



15

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es metilo.

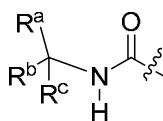
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es N.

20

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es $C-R^{2a}$.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} representan independientemente hidrógeno, metilo, propenilo, cloro, fluoro, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un heteroarilo de cinco miembros, ciclopropilo o amido que tiene la estructura:

25



, en donde R^a es hidrógeno o alquilo, y R^b y R^c tomados juntos forman un cicloalquilo o heterocicilo.

30

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^b y R^c tomados juntos forman ciclobutilo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque R^a es hidrógeno o metilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^b y R^c tomados juntos forman oxetano.

35

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R^a es

metilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque al menos uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} es heteroarilo de 5 miembros.

5 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el heteroarilo de 5 miembros es tiazolilo u oxazolilo, opcionalmente sustituido con trifluorometilo, cloro o ciano.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el heteroarilo de 5 miembros es oxazol-2-ilo.

10 13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el heteroarilo de 5 miembros es 4-cianooxazol-2-ilo.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R^{2a} es hidrógeno.

15 15. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque R^{2b} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

16. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

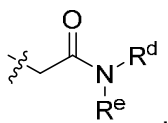
17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

20 18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R^3 es amidoalquilo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el amidoalquilo tiene la estructura:

25



en donde R^d y R^e se eligen independientemente entre alquilo o hidroalquilo, o R^d y R^e tomados juntos forman un anillo heterocíclico.

30

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^d y R^e son cada uno metilo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^d y R^e están sustituidos independientemente con uno o más átomos de deuterio.

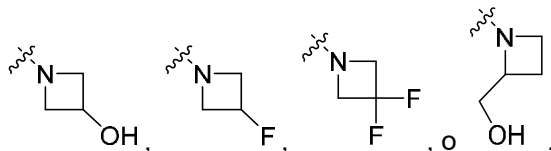
35 23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque R^d es metilo y R^e es $-(CH_2)_2OH$.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque R^d y R^e

tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman una azetidina opcionalmente sustituida con uno o más halo, hidroxilo o hidroxialquilo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la azetidina es:

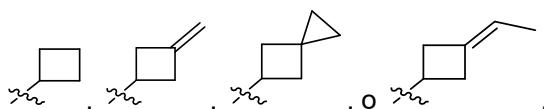
5



26. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R³ es cicloalquilo de C₃-C₆.

10

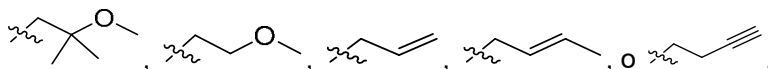
27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque R³ es:



28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R³ representa alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, opcionalmente sustituido con alcoxi.

15

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque R³ es:

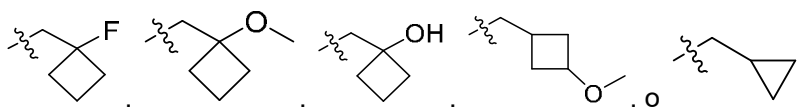


20

30. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R³ es -CH₂-cicloalquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o hidroxilo.

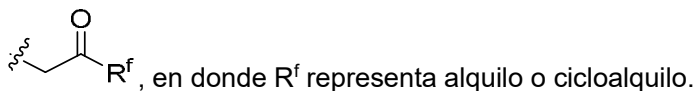
31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R³ es:

25



32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R³ es acilalquilo que tiene la estructura:

30



33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R^f es etilo o ciclopropilo.

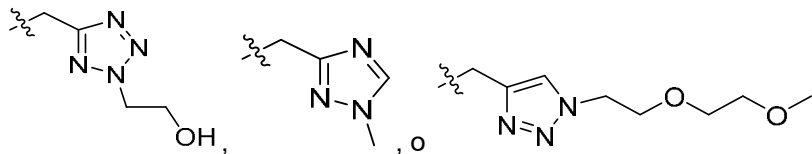
34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque R³ representa -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo, opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo o alcoxialcoxialquilo.

35

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el

heteroarilo es tetrazol, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R^3 es:



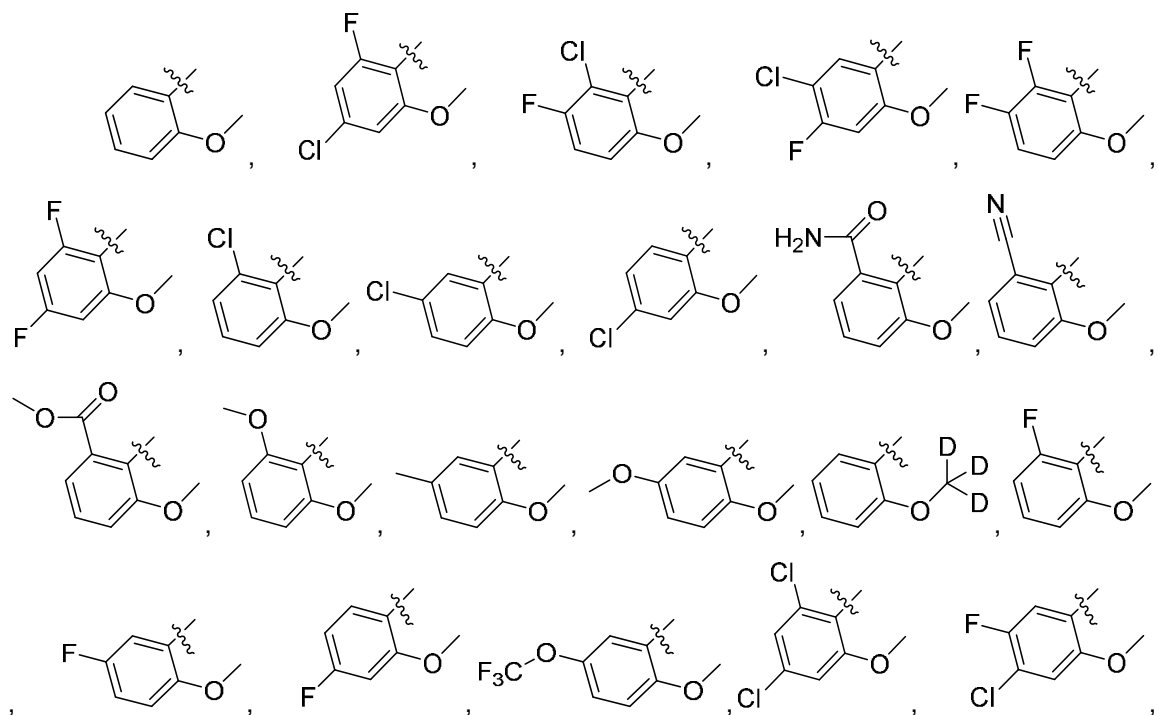
37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado porque Z representa fenilo, piridinilo, naftilo, isoquinolinilo o quinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalcoxi, amido, y ciano.

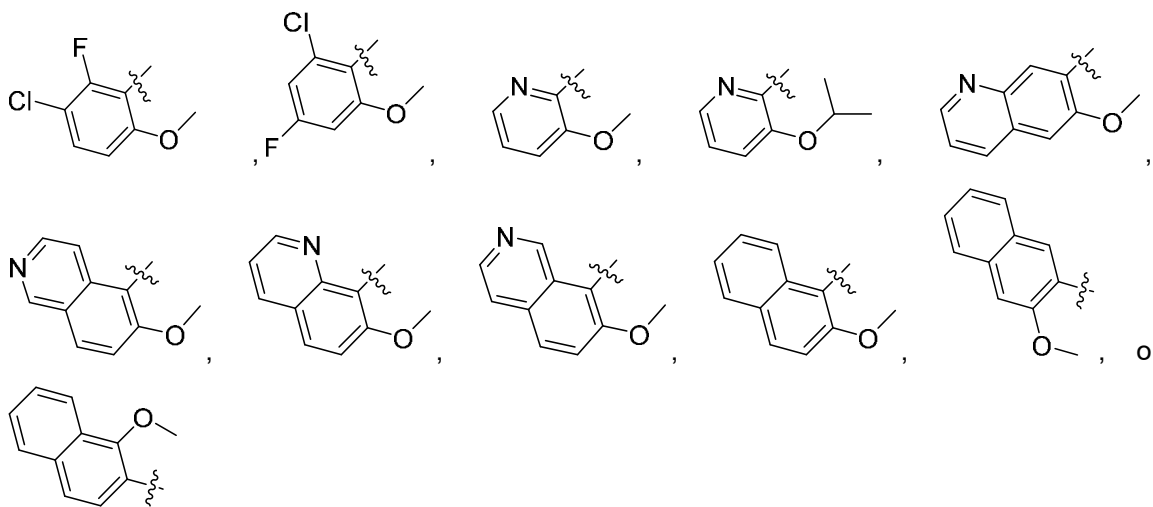
38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque Z está sustituido con uno o más grupos elegidos de metoxi, isopropiloxi, cloro, fluoro, trifluorometoxi, ciano y carbamoilo.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37 ó 38, caracterizado porque Z está mono, di o trisustituido.

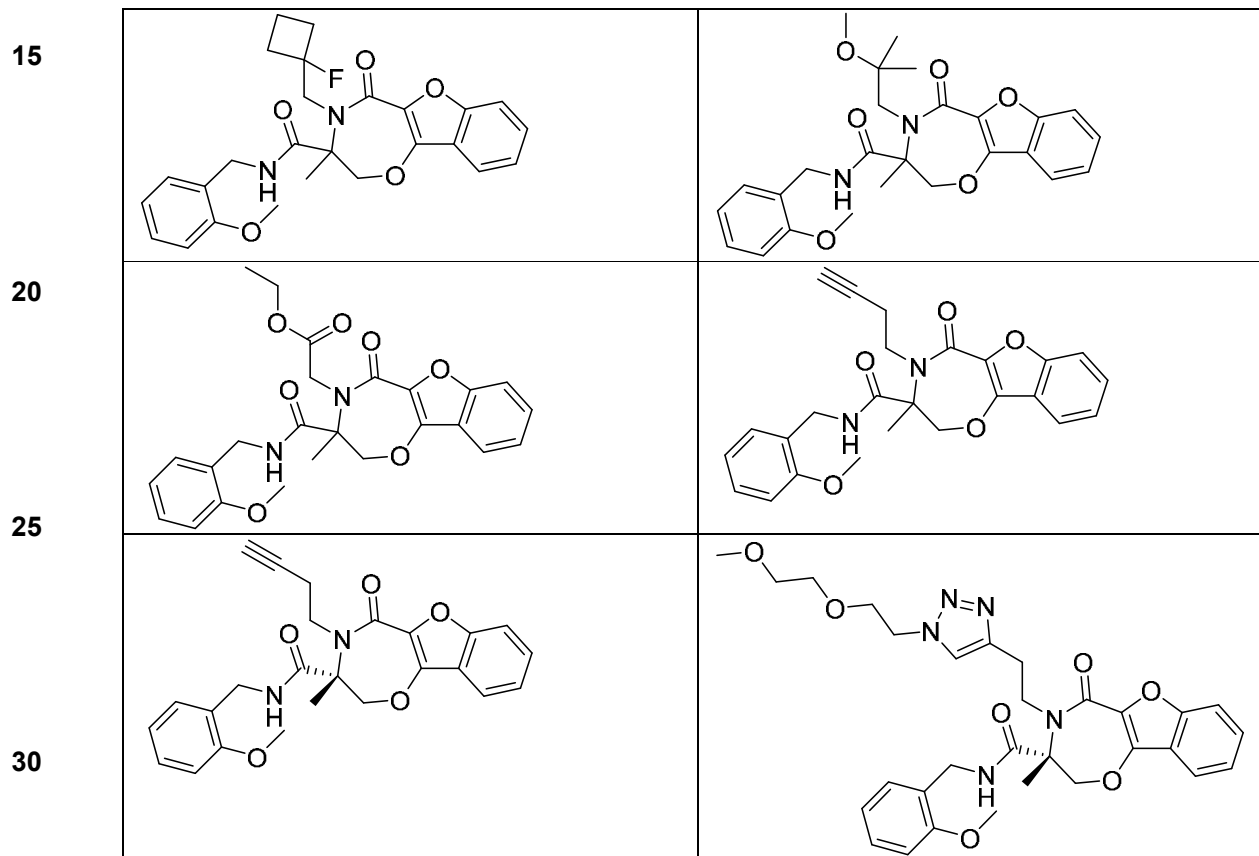
40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37 ó 38, caracterizado porque Z es fenilo sustituido con metoxi y al menos un sustituyente adicional.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, caracterizado porque Z representa:

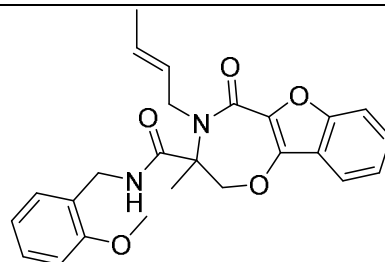
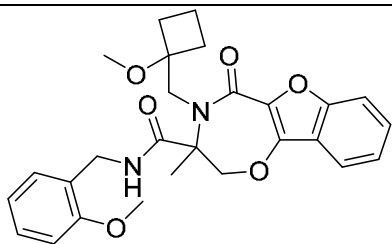




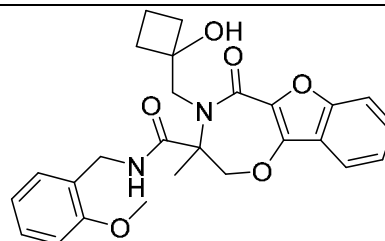
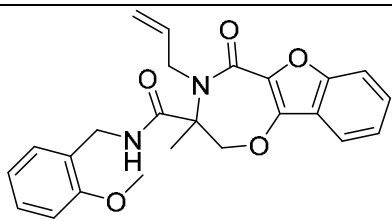
42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se elige entre:



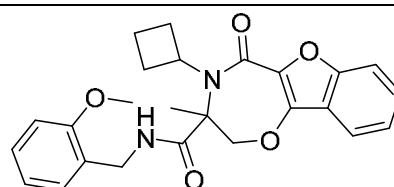
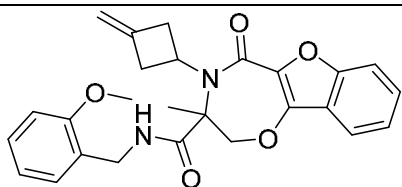
5



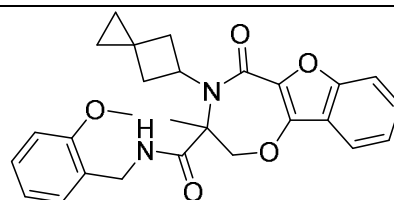
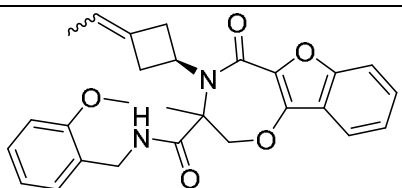
10



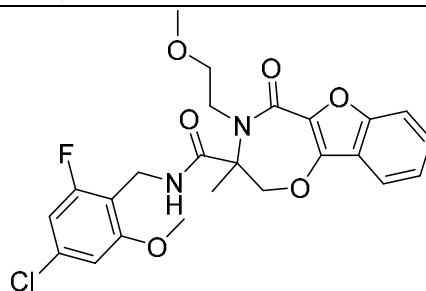
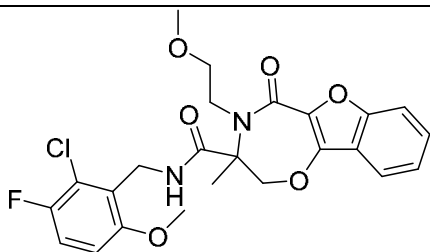
15



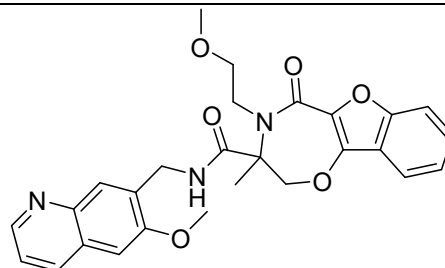
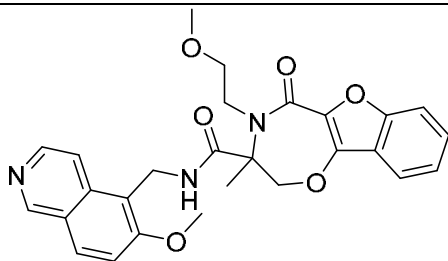
20



25

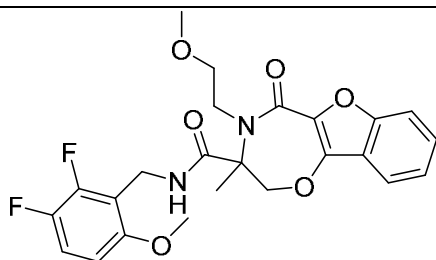


30

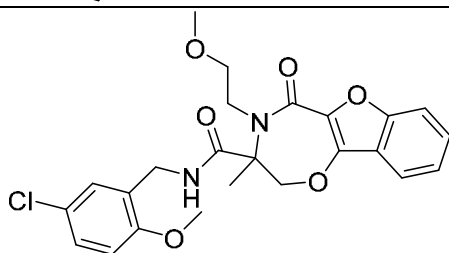


35

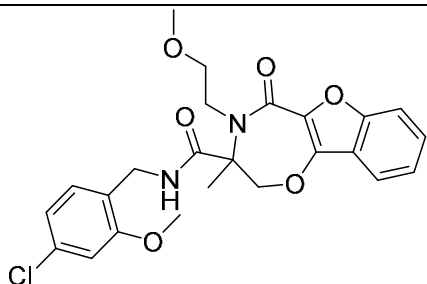
5



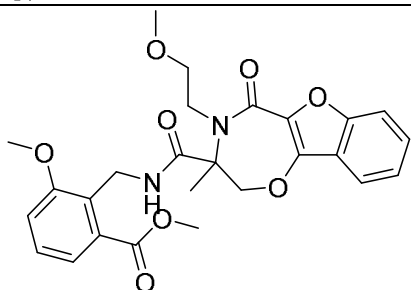
10



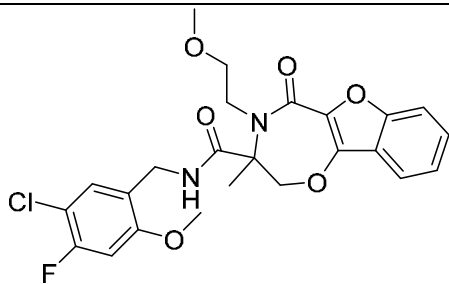
15



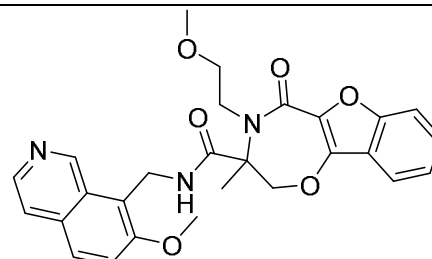
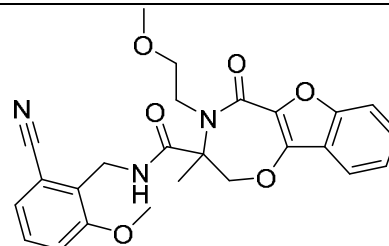
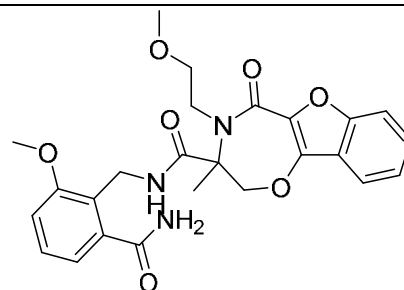
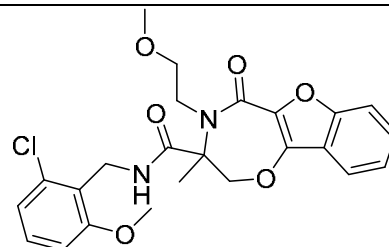
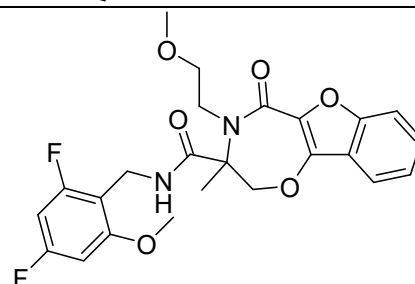
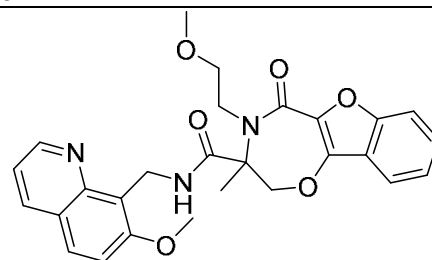
20



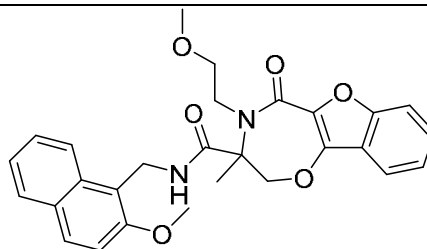
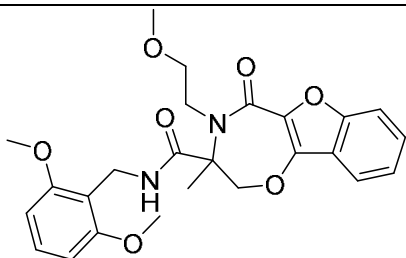
25



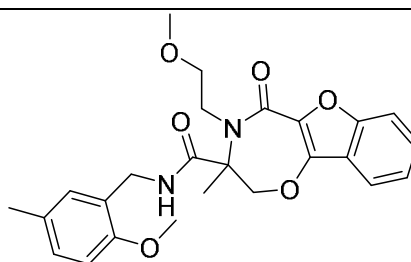
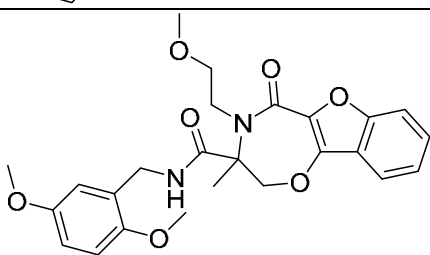
30



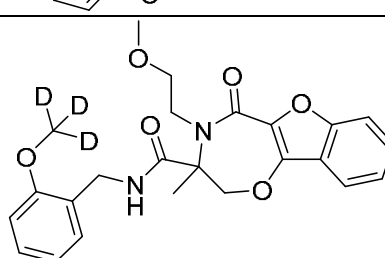
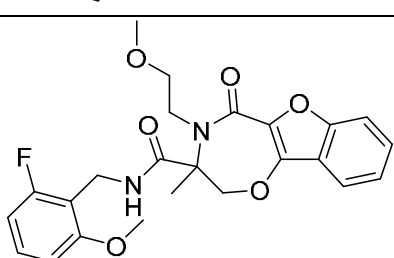
5



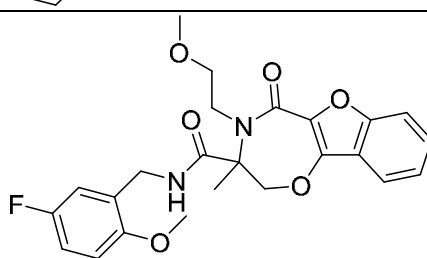
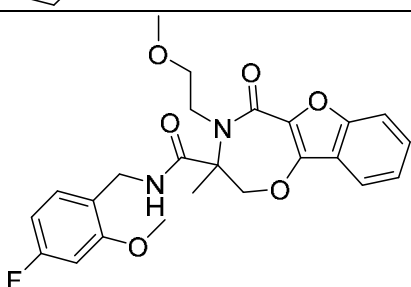
10



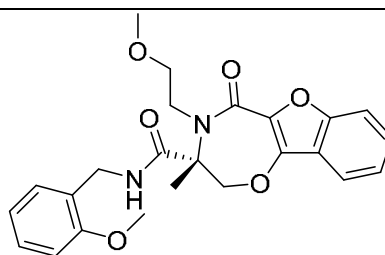
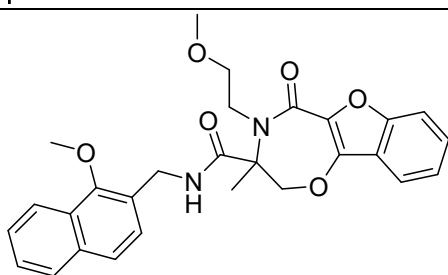
15



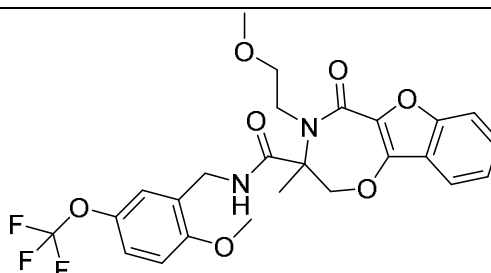
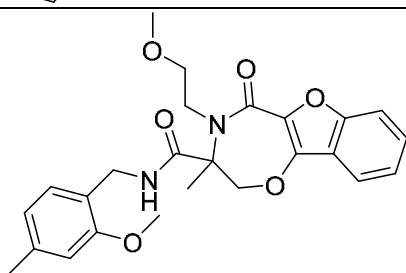
20



25

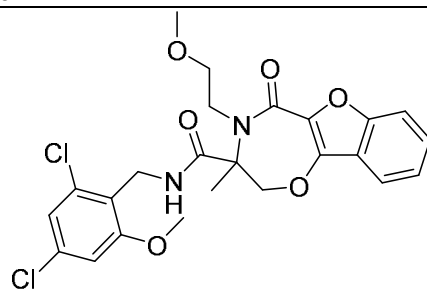
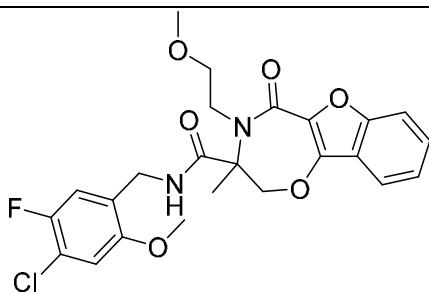


30

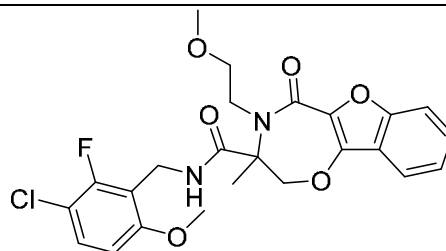
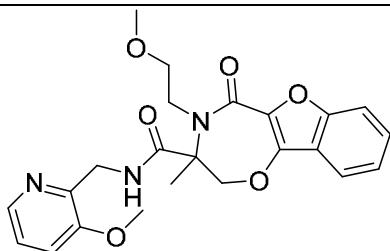


35

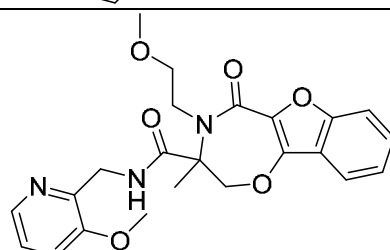
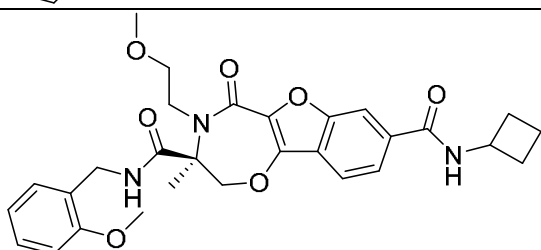
5



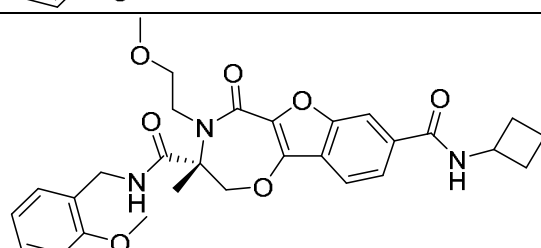
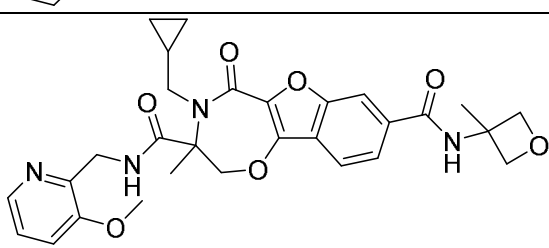
10



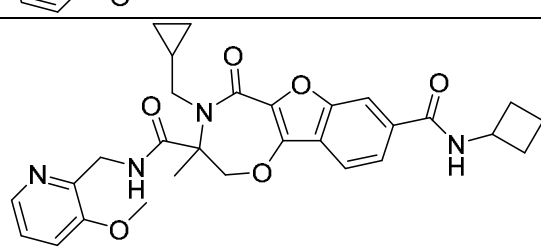
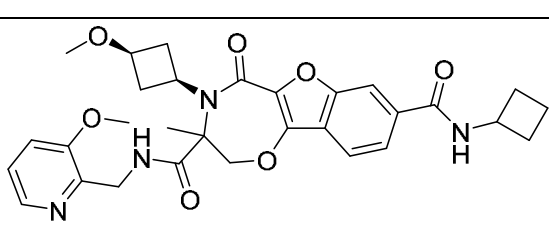
15



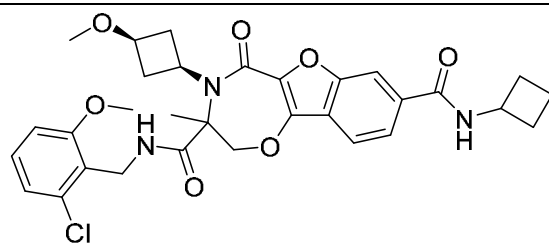
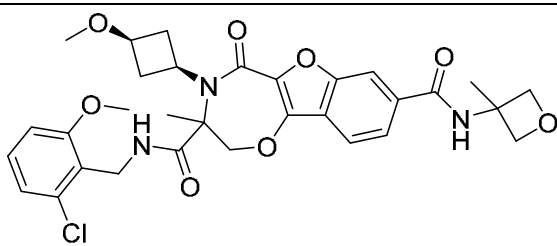
20



25

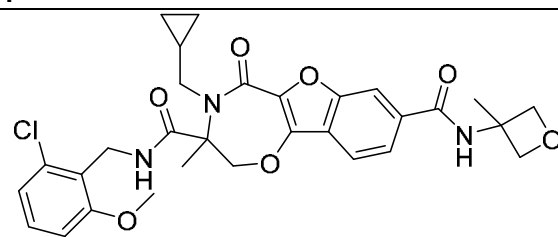
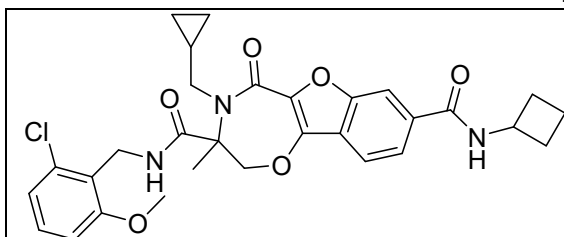


30

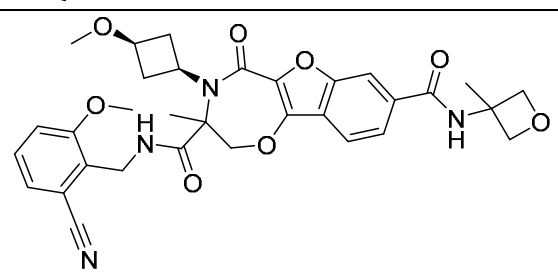
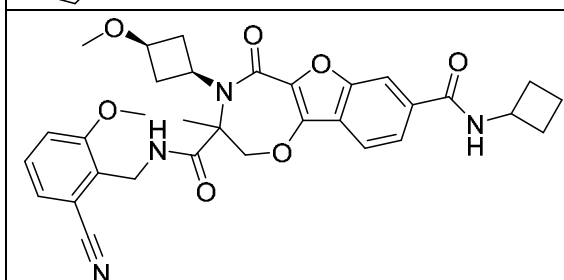


35

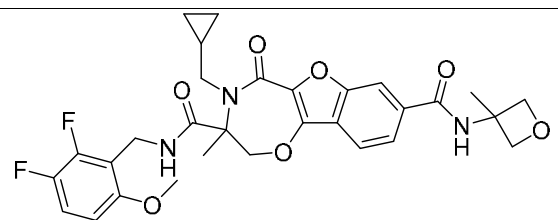
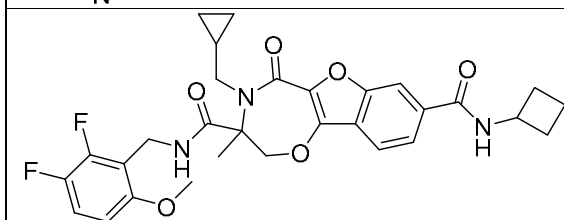
5



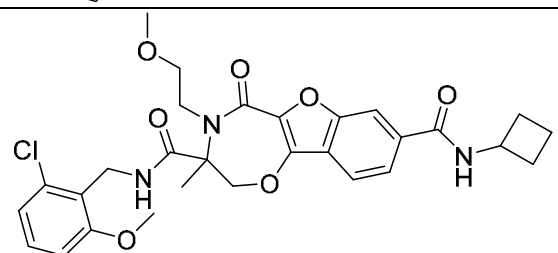
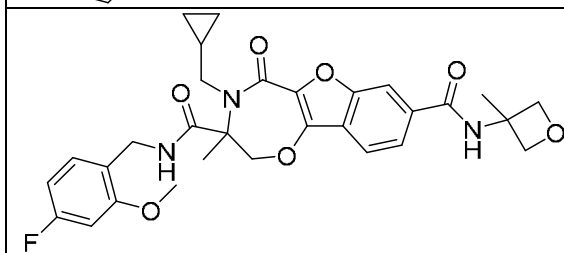
10



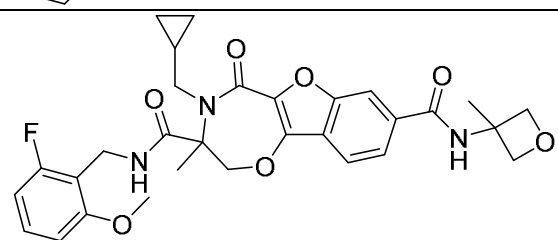
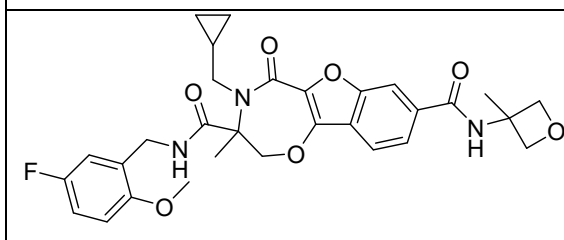
15



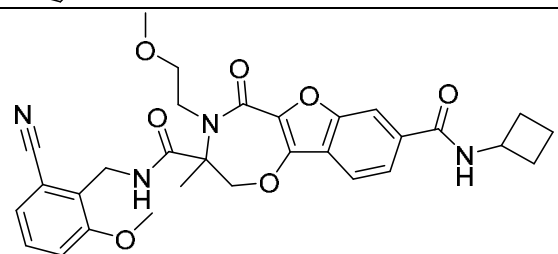
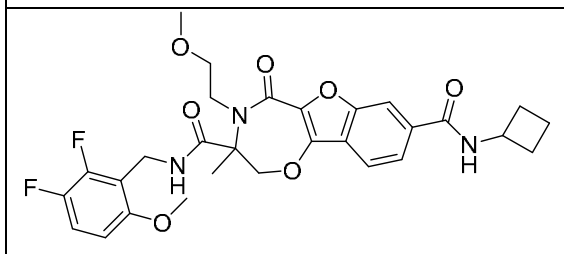
20



25

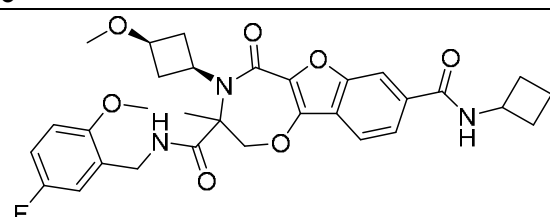
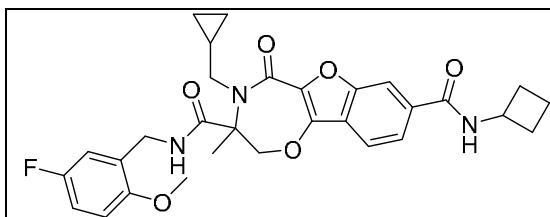


30

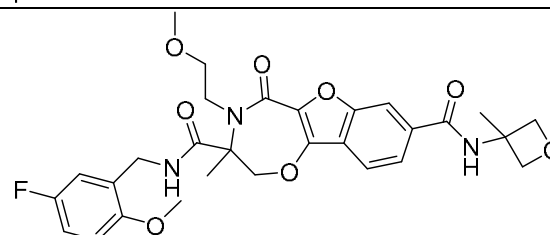
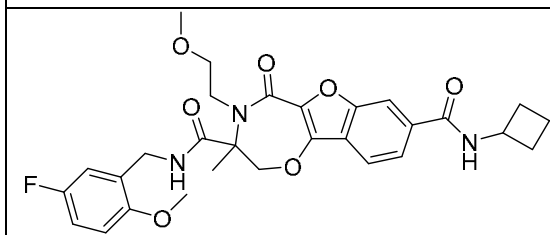


35

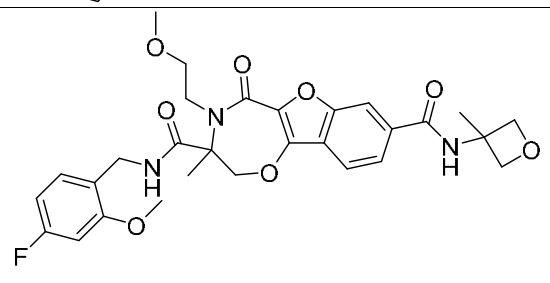
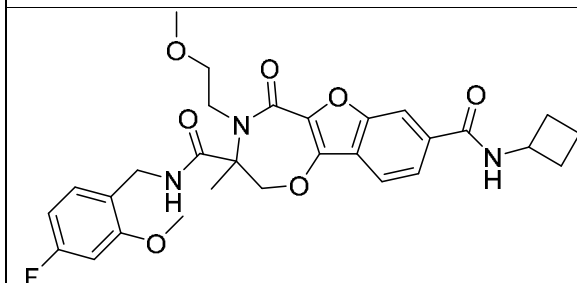
5



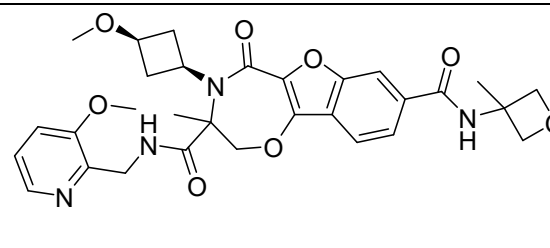
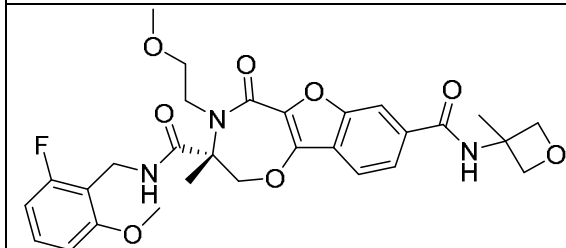
10



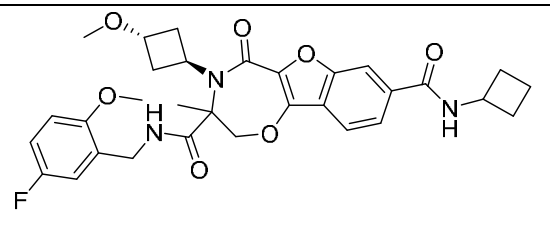
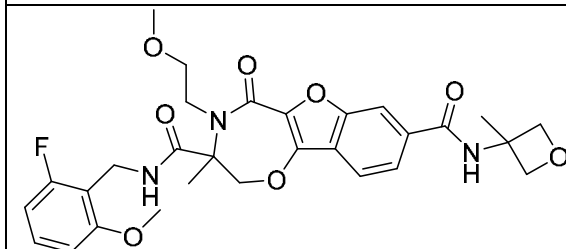
15



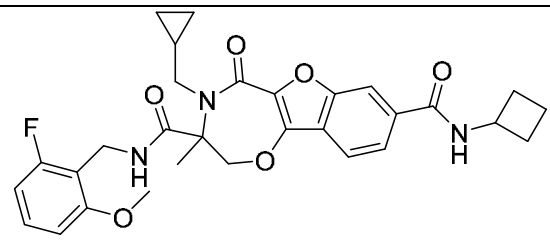
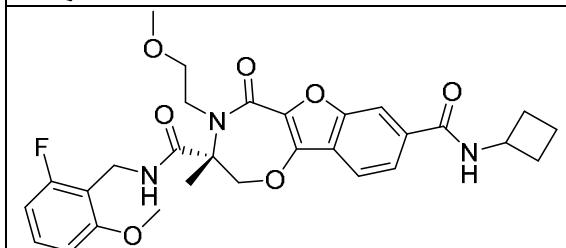
20



25

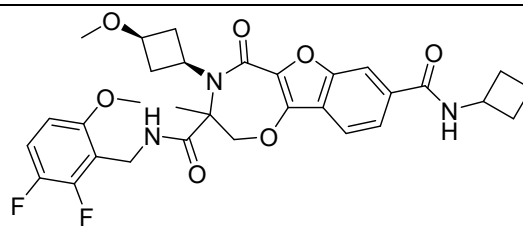
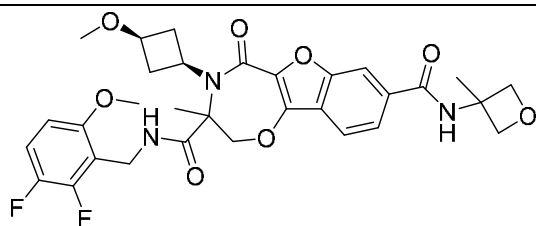


30

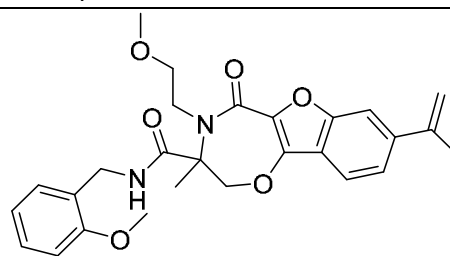
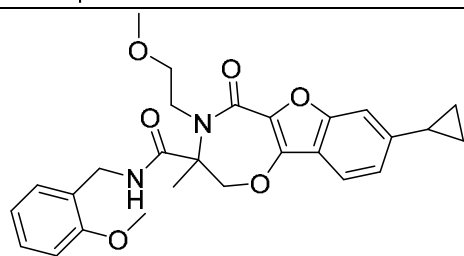


35

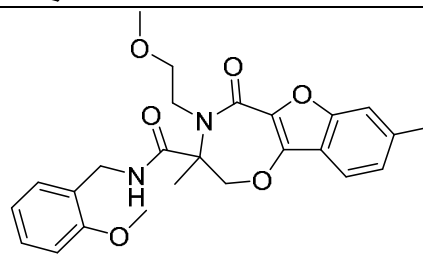
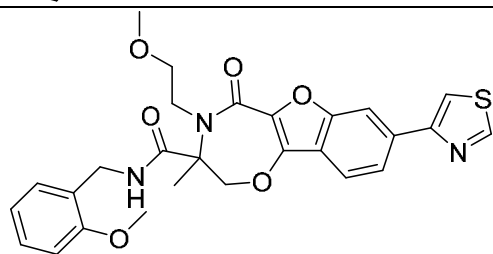
5



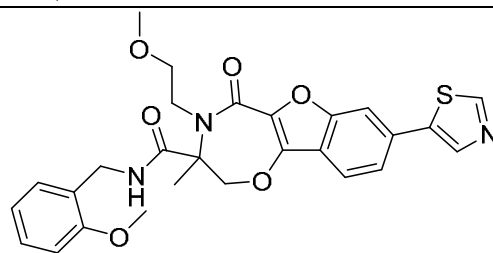
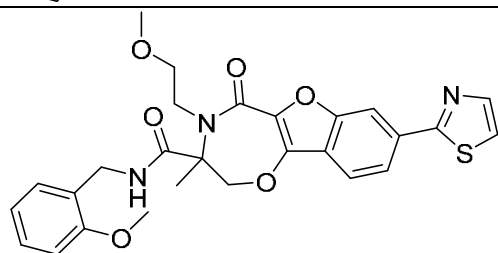
10



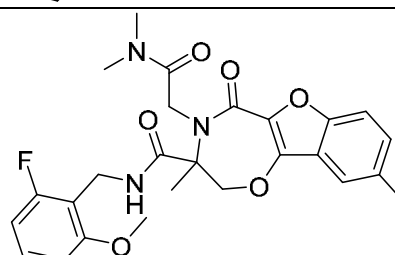
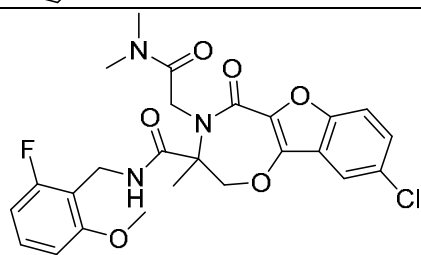
15



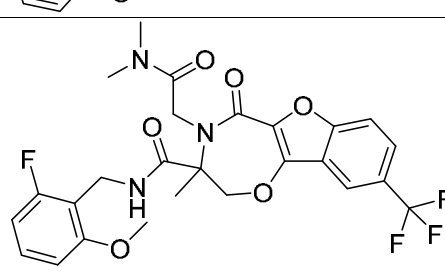
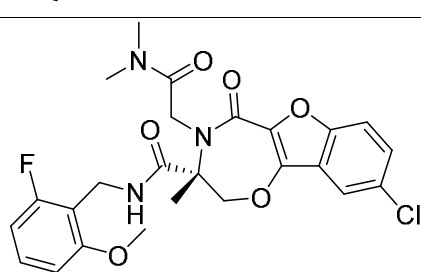
20



25

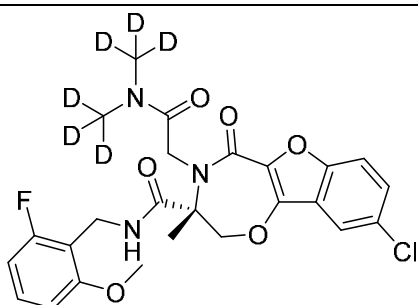


30

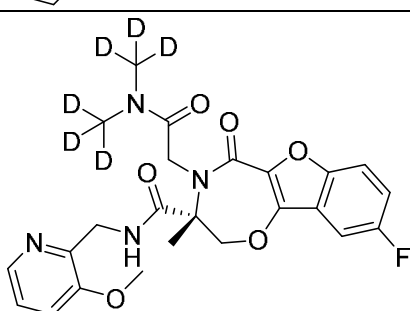


35

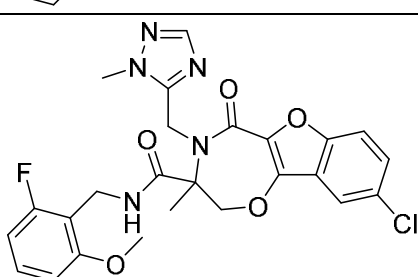
5



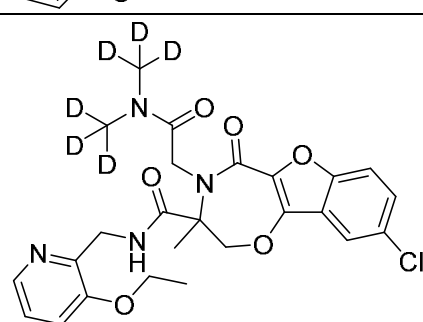
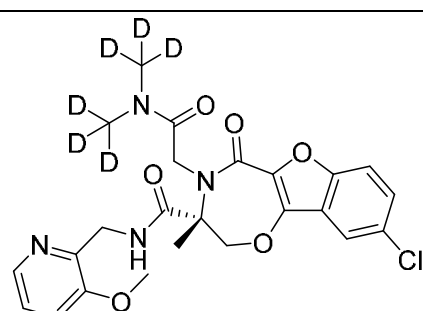
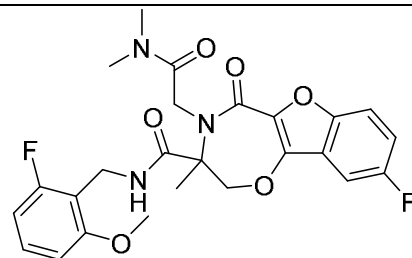
10



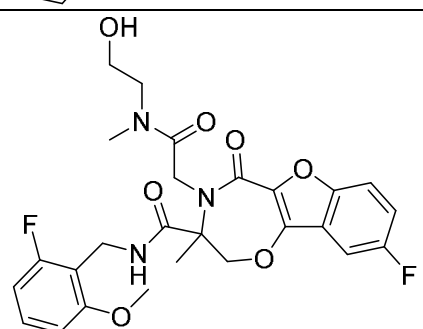
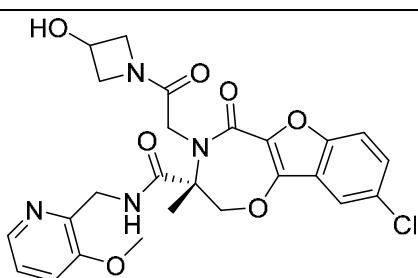
15



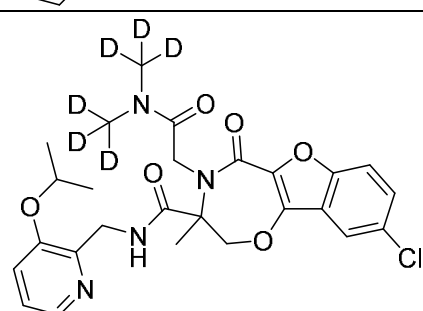
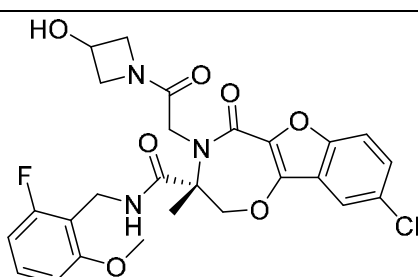
20



25

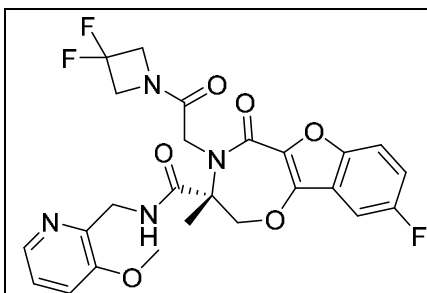


30

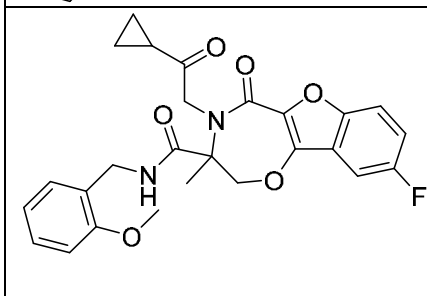


35

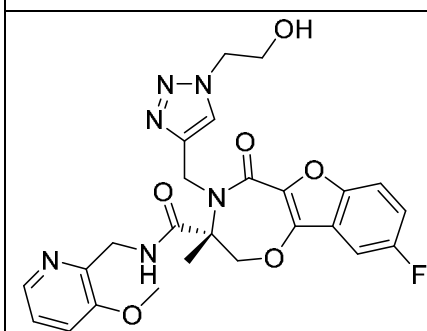
5



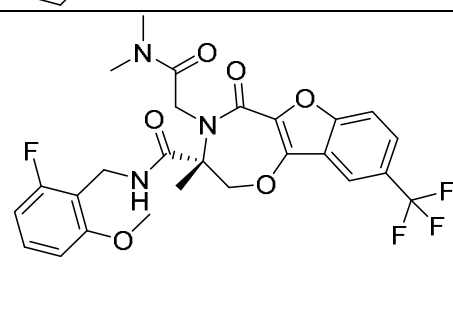
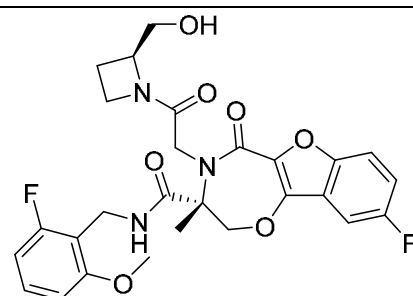
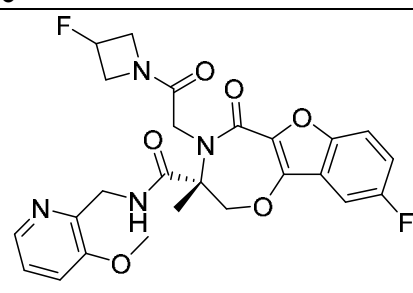
10



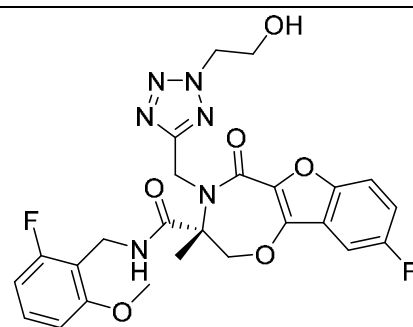
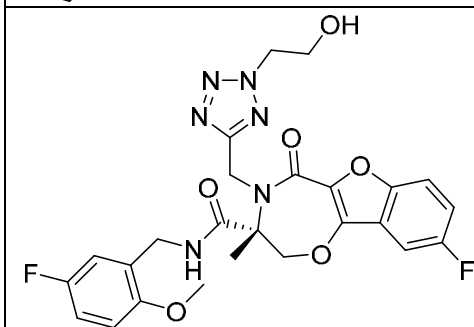
15



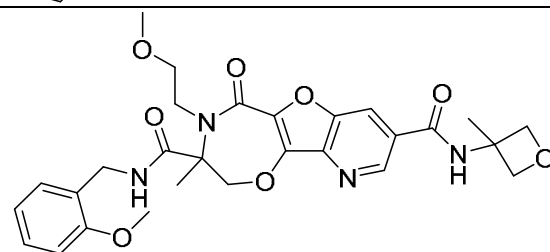
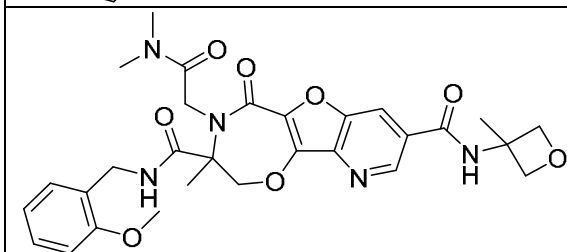
20



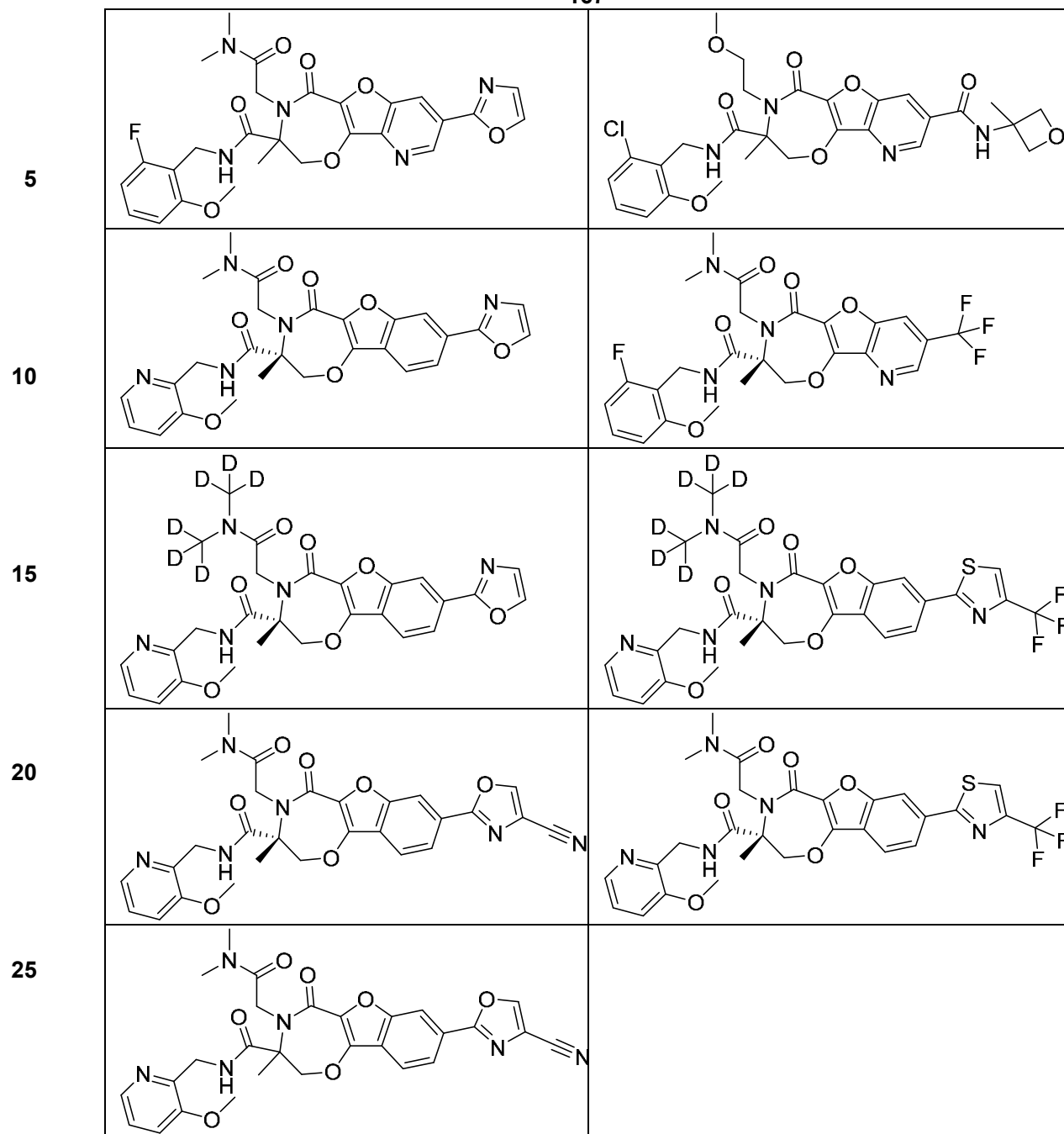
25



30



35



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

44. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de conformidad con la reivindicación 43, a un sujeto que lo necesita.

45. El método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial se elige de aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedades microvasculares coronarias, angina, hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca y enfermedades microvasculares diabéticas, tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética o neuropatía diabética, o enfermedades autoinmunes, inflamatorias o infecciosas.

5

10

15

20

25

30

35

169
RESUMEN

La presente divulgación proporciona compuestos que son inductores de KLF2 y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La presente divulgación proporciona además un método para tratar una enfermedad inflamatoria o disfunción endotelial que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento.

5

10

15

20

25

30

35