

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 917**

51 Int. Cl.:

C07D 239/04	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01) A61K 31/5383	(2006.01)
C07D 235/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 213/73	(2006.01)	
C07D 213/74	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2015 PCT/CN2015/081686**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16112637**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015 E 15877553 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023 EP 3246317**

54 Título: **Inhibidor de la BTK**

30 Prioridad:

14.01.2015 CN 201510018849

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2023

73 Titular/es:

**HUBEI BIO-PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL
TECHNOLOGICAL INSTITUTE INC. (50.0%)
No.666 Gaoxin Road, Wuhan East Lake, Hi-tech
Development Zone
Wuhan, Hubei 430075, CN y
HUMANWELL HEALTHCARE (GROUP) CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**WANG, XUEHAI;
WU, CHENGDE;
XU, YONG;
SHEN, CHUNLI;
LI, LI'E;
HU, GUOPING;
YUE, YANG;
LI, JIAN;
GUO, DILIANG;
SHI, NENGYANG;
HUANG, LU;
CHEN, SHUHUI;
TU, RONGHUA;
YANG, ZHONGWEN;
ZHANG, XUWEN;**

ES 2 944 917 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 917**

72 Inventor/es:

XIAO, QIANG;
TIAN, HUA;
YU, YANPING;
CHEN, HAILIANG;
SUN, WENJIE;
HE, ZHENYU;
SHEN, JIE;
YANG, JING;
TANG, JING;
ZHOU, WEN;
YU, JING;
ZHANG, YI y
LIU, QUAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 944 917 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de la BTK

Campo

La presente divulgación se refiere a una serie de inhibidores de la BTK como se especifica a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, un estereoisómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito o un profármaco de los mismos.

Antecedentes

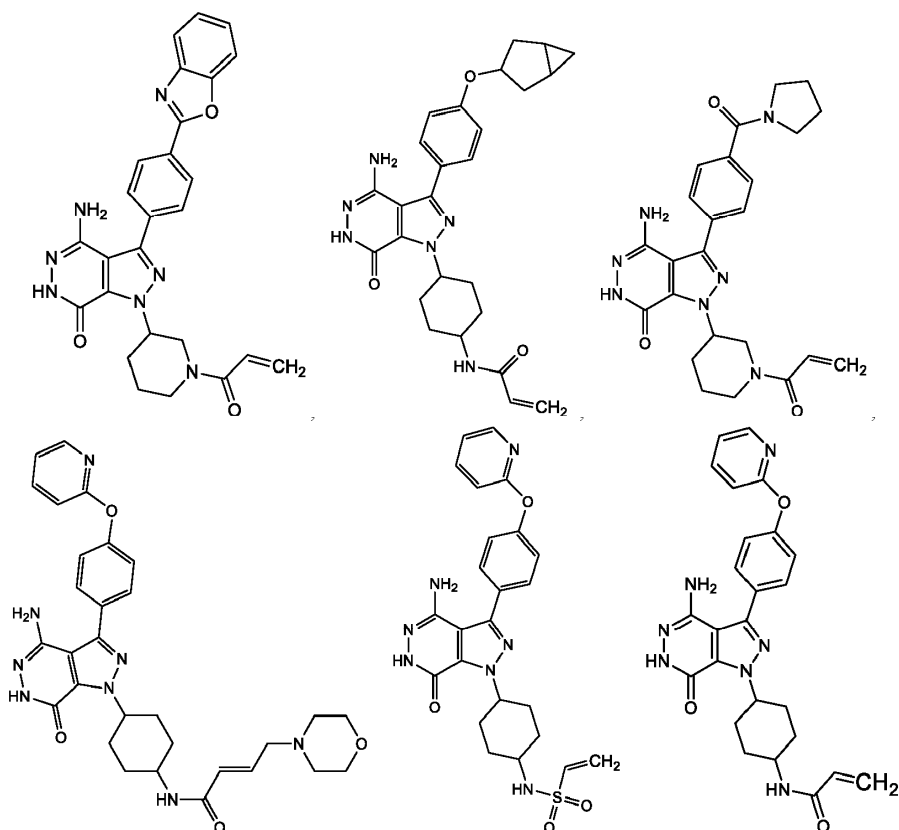
La tirosina quinasa de Bruton (BTK), un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas no receptoras, es una enzima de señalización clave expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas distintas de los linfocitos T y las células asesinas naturales, y desempeña un papel crucial en la vía de señalización de las células B que se unen a un receptor de células B (BCR) en la superficie de las células para estimular la respuesta celular posterior.

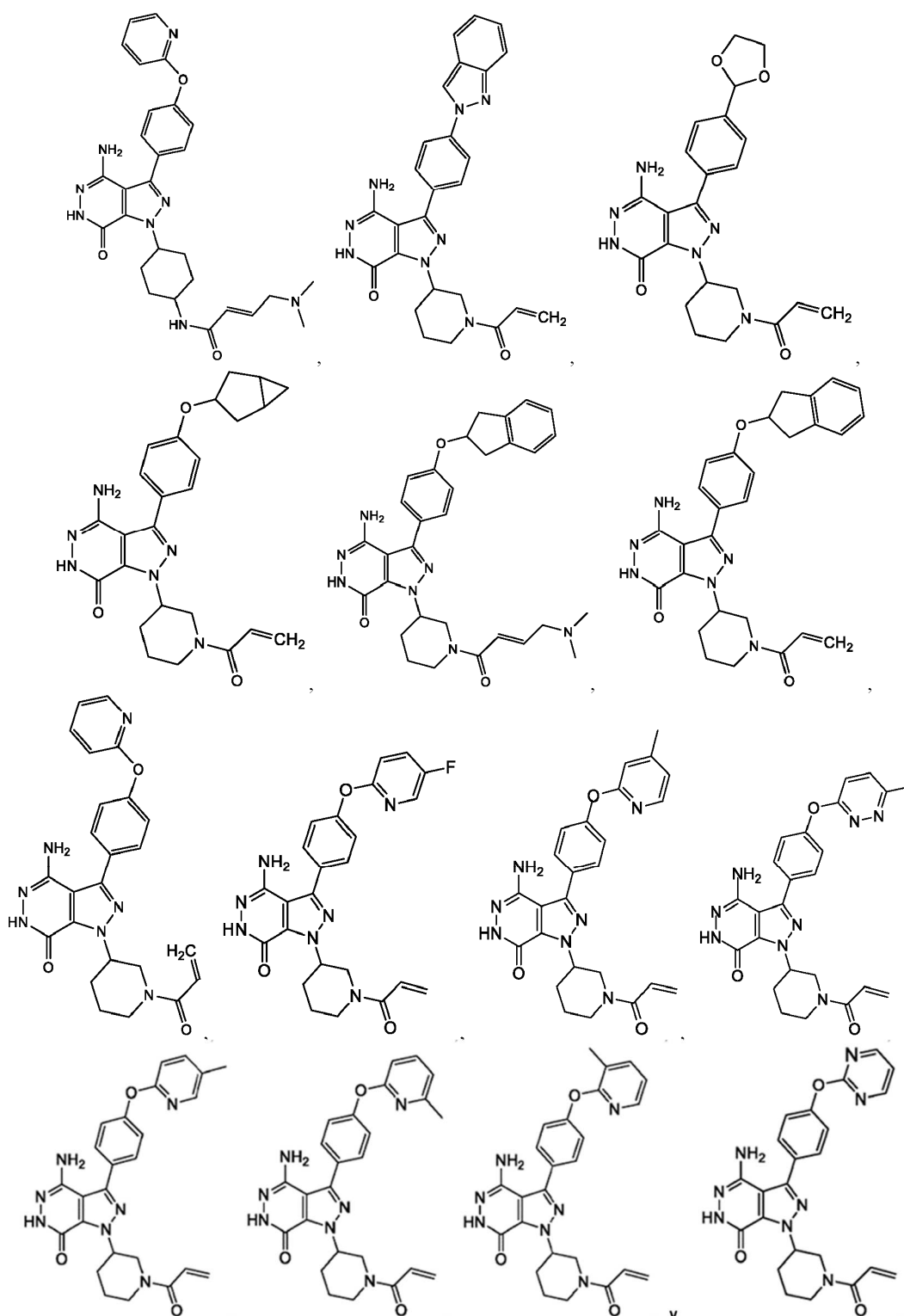
La BTK es un regulador clave para el desarrollo, la activación, la señalización y la supervivencia de las células B (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-28 1; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). Además, la BTK juega un papel entre muchas vías de señalización de las células hematopoyéticas además de la vía de señalización de las células B, tal como el receptor tipo Toll (TLR) y la producción de TNF- α mediada por el receptor de citoquinas en macrófagos, la señalización del receptor de inmunoglobulina E (Fc ϵ RI) en mastocitos, la inhibición de la apoptosis de células Fas/APO-1 en células linfoides de linaje B y la agregación plaquetaria estimulada por colágeno. El documento de Patente WO2008/121742 describe algunos inhibidores estructuralmente relacionados de la tirosina quinasa de Bruton.

Compendio

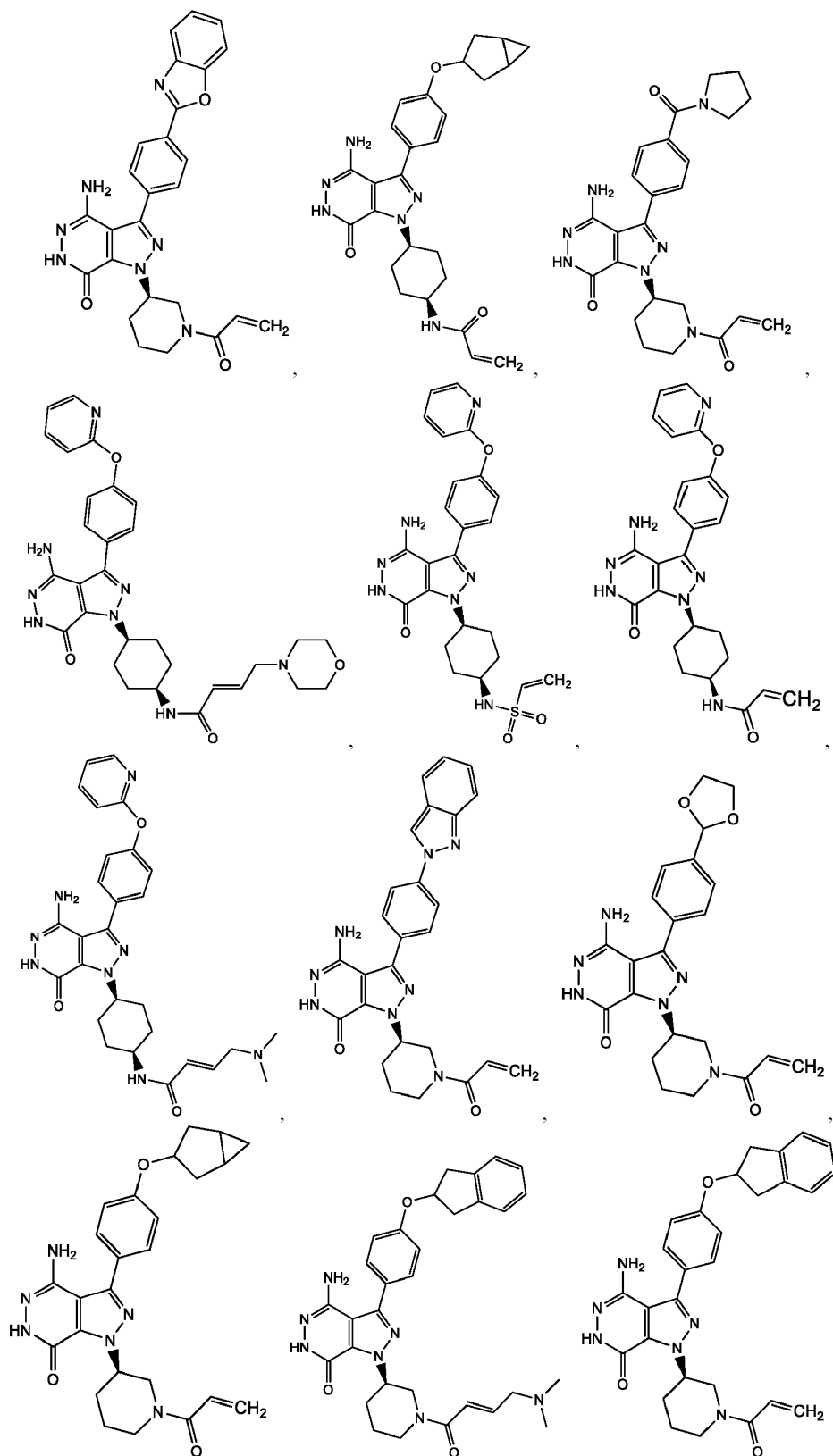
En la presente memoria se proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 y 2 y un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 3.

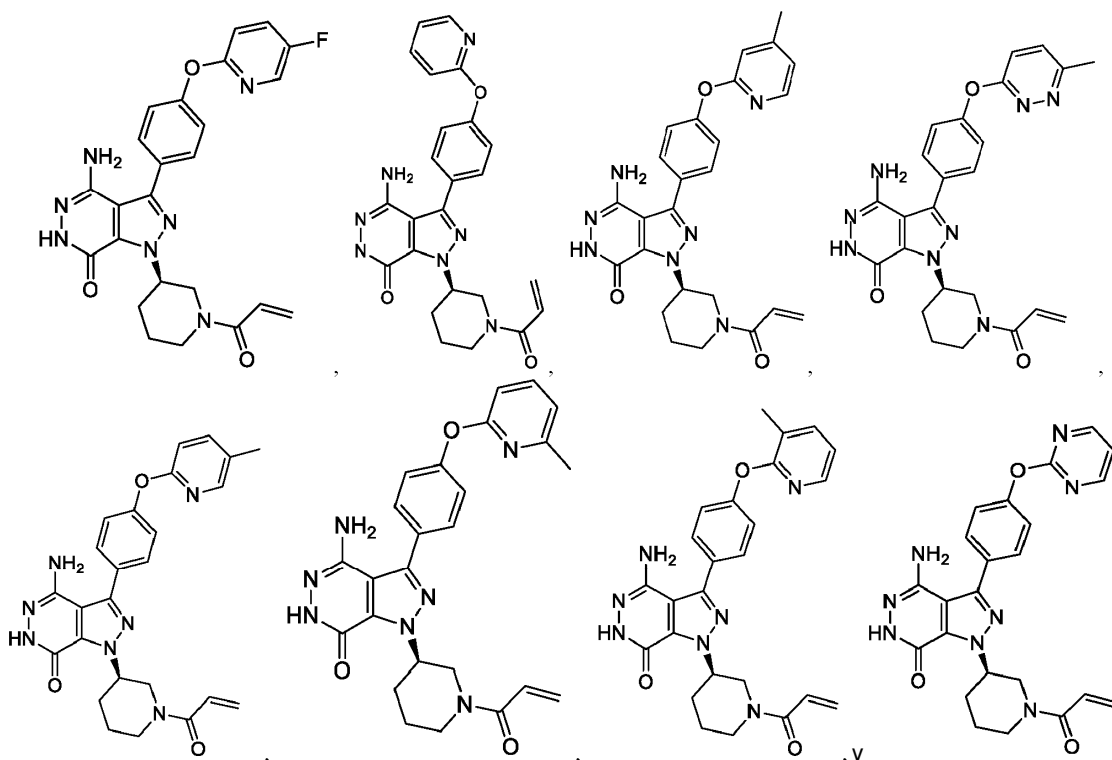
El compuesto se selecciona de:





Opcionalmente, el compuesto se selecciona de:





También se proporciona el uso del compuesto anterior en la fabricación de un medicamento para inhibir la tirosina quinasa de Bruton.

5 Definiciones relacionadas

Los siguientes términos y frases utilizados en la presente memoria pretenden tener los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario. Un término o frase en particular no debe interpretarse como incierto o poco claro sin una definición específica, sino que debe entenderse en el sentido común. Cuando aparece un nombre comercial en esta divulgación, se pretende que se refiera a su producto correspondiente o a su ingrediente activo.

- 10 C₁₋₁₂ se elige de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂, y C₃₋₁₂ se elige de C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂. El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se pretende que signifique compuestos, materiales, composiciones y/o preparaciones que, dentro del alcance del buen criterio médico, sean adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones en consonancia con una relación efecto/riesgo razonable.
- 15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación preparada poniendo en contacto el compuesto que contiene uno o más sustituyentes designados con un ácido o base relativamente no tóxico. Por ejemplo, cuando el compuesto contiene un grupo funcional relativamente ácido, su sal de adición de base se puede obtener poniendo en contacto una forma neutra de dicho compuesto con una cantidad adecuada de bases en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de esta sal de adición de
- 20 base farmacéuticamente aceptable incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sales de magnesio u otras sales similares. Además, cuando el compuesto contiene un grupo funcional relativamente básico, su sal de adición de ácido se puede obtener poniendo en contacto una forma neutra de dicho compuesto con una cantidad adecuada de ácidos en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de esta sal de adición de ácido
- 25 farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos, incluyendo, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, ácido sulfúrico, hidrogeno sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; sales de ácidos orgánicos, incluyendo, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares; y sales de ácidos orgánicos, tales
- 30 como sales de aminoácidos (tales como arginina), ácido glucurónico y similares (véase, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). En ciertas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto contiene grupos funcionales tanto básicos como ácidos, para convertirse en una sal de adición de base o de ácido.

Preferiblemente, la forma neutra del compuesto se puede regenerar poniendo en contacto la sal del mismo con una base o un ácido y aislando después el compuesto original resultante que difiere de otras formas de su sal en algunas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, usando métodos convencionales.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" son derivados del compuesto de la presente divulgación que se formaron poniendo en contacto el compuesto original con un ácido o una base. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos de grupos básicos (tal como el grupo amina), sales orgánicas o de metales alcalinos de grupos ácidos (tal como el ácido carboxílico) y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables normalmente no son tóxicas, tal como la sal de amonio cuaternario del compuesto original o las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas incluyen normalmente, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos que se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptosa, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, hidroxilo, hidroxinaftaleno, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido dodecilsulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, poligalactaldehído, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, folinato, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido *p*-aminobencenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un grupo ácido o básico por medio de un método químico convencional, y normalmente se preparan poniendo en contacto el compuesto en forma ácida o básica libre con una cantidad estequiométrica del ácido o base adecuados en agua o disolventes orgánicos o ambos, preferiblemente, en un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Excepto para la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de la presente divulgación también puede existir como un profármaco del mismo que se puede convertir fácilmente en el presente compuesto mediante una reacción química en las condiciones fisiológicas *in vitro* o mediante reacciones químicas o bioquímicas en entornos *in vivo*.

El compuesto de la presente divulgación puede existir como sin disolvente o solvato (incluyendo el hidrato) del mismo, estando ambos incluidos comparativamente en la presente divulgación en términos generales. El compuesto de la presente divulgación también puede existir en formas policristalinas o amorfas.

El compuesto de la presente divulgación puede contener átomos de carbono asimétricos (es decir, centro óptico) o dobles enlaces, y todos los racematos, diastereoisómeros, isómeros geométricos y los isómeros individuales del mismo están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros utilizados en la presente memoria se han tomado de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. 1985, 62: 114-120. La configuración absoluta de un centro estereogénico se especifica mediante un enlace en cuña o un enlace discontinuo, a menos que se especifique lo contrario. Cuando contiene dobles enlaces olefínicos u otros centros geométricos asimétricos, el compuesto descrito en la presente memoria incluye isómeros geométricos *E*, *Z*, a menos que se especifique lo contrario; y todos los tautómeros de los mismos también están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

El compuesto de la presente divulgación puede contener uno o más isómeros geométricos o estereoisómeros designados, y todos ellos están contemplados por el aplicador, incluyendo los isómeros *cis*, isómeros *trans*, (-)-enantiómeros, (+)-enantiómeros, (*R*)-enantiómeros, (*S*)-enantiómeros, diastereoisómeros, (*D*)-isómeros y (*L*)-isómeros y mezclas racémicas de los mismos u otra mezcla (tal como una mezcla enriquecida en enantiómeros o diastereoisómeros), estando todas las mezclas dentro del alcance de la presente divulgación. También pueden existir otros átomos de carbono asimétricos en los sustituyentes tales como alquilo y similares, y todos los isómeros y mezclas de los mismos también están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos así como los (*D*)-isómeros y (*L*)-isómeros se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o usando otras técnicas convencionales, de modo que un enantiómero deseado del compuesto en la presente divulgación se pueda preparar mediante síntesis asimétrica o derivatización con auxiliares quirales, y comprendiendo específicamente las etapas de aislar el enantiómero resultante de la mezcla de diastereoisómeros y después escindir los grupos auxiliares en el enantiómero para proporcionar el enantiómero puro deseado. Alternativamente, cuando el compuesto contiene un grupo funcional básico (por ejemplo, un grupo amino) o un grupo funcional ácido (por ejemplo, un grupo carboxilo), se puede preparar un enantiómero del compuesto poniendo en contacto el compuesto con una cantidad adecuada de ácidos o bases ópticamente activas para formar una sal diastereoisómera, y resolviendo la mezcla de diastereoisómeros mediante métodos bien conocidos en la técnica tales como cristalización fraccionada o cromatografía para separar el enantiómero con el diastereoisómero seguido de la recogida del enantiómero puro separado. En general, la separación de un enantiómero de un diastereoisómero generalmente se logra mediante cromatografía en fase estacionaria quiral y, opcionalmente, en combinación con un

método de derivatización química (por ejemplo, el carbamato se generó mediante amina).

En la presente divulgación, uno o más átomos que constituyen el presente compuesto pueden incluir proporciones no naturales de isótopos atómicos y, por ejemplo, el compuesto puede marcarse con radioisótopos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Todas las combinaciones de isótopos en el compuesto están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación, sin importar si los isótopos son radiactivos o no.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier preparación o vehículo que sea capaz de administrar una cantidad eficaz de la sustancia activa de la presente divulgación sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y sin ser tóxico para un huésped o paciente. Los ejemplos representativos de dicho vehículo incluyen agua, aceite, matriz vegetal y mineral, matriz de crema, matriz de loción, matriz de ungüento, etc., en los que la matriz puede contener agentes de suspensión, agentes de pegajosidad, potenciadores transdérmicos y similares. Las preparaciones de dicho vehículo son bien conocidas por los expertos en la técnica de cosméticos o medicinas locales, y la información adicional de las mismas se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia.

El término "excipiente" generalmente se refiere a un vehículo, diluyente y/o medio requerido para formular una composición farmacéutica eficaz.

Para cualquier fármaco o agente farmacológicamente activo, el término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un fármaco o agente que no es tóxica pero es capaz de lograr el efecto deseado. Para la formulación administrada por vía oral descrita en la presente memoria, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la formulación se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se usa en asociación con una o más sustancias activas. La cantidad efectiva varía de persona a persona, dependiendo de la edad y el estado general del receptor y de la sustancia activa designada. La cantidad efectiva apropiada en casos individuales puede ser determinada por una persona experta en la técnica según pruebas de rutina.

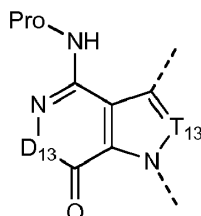
El término "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refiere a una entidad química que es eficaz en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección objetivo.

El término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno en el átomo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes que incluyen variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y la estructura sustituida sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir, $=\text{O}$), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo, pero los hidrógenos en el grupo aromático no se pueden reemplazar por el grupo cetona. El término "opcionalmente sustituido" significa que los hidrógenos en el átomo designado pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes a menos que se especifique lo contrario. El tipo y el número de sustituyentes no están específicamente restringidos en el momento de la sustitución.

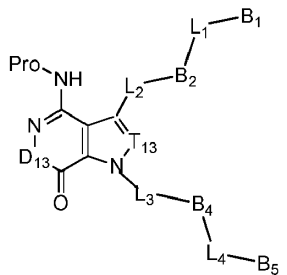
Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en cualquier constituyente o estructura del presente compuesto, en cada momento, su definición es independiente. Por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0 a 2 de R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos de R, y R puede ser un grupo diferente en cada momento. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables siempre que el compuesto producido sea estable.

Cuando una de las variables es un enlace sencillo, indica que los dos grupos a los que está unido están directamente conectados. Por ejemplo, cuando L representa un enlace sencillo en A-L-Z, significa que A-L-Z es en realidad A-Z.

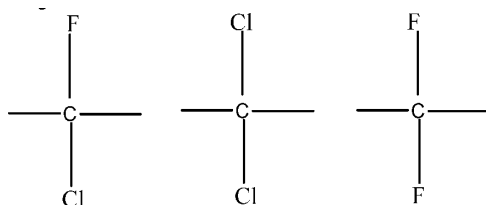
Como se describe en la presente memoria, "-----" se refiere a un enlace unido a otro grupo. Por ejemplo, cuando M es



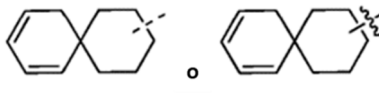
en la estructura como se describe en la fórmula (I), significa que la estructura de la fórmula (I) es



Además, cabe señalar que las descripciones "cada... ser independientemente", "... ser cada uno independientemente" y "... ser independientemente" tal y como se utilizan en la presente memoria son intercambiables y todas deben interpretarse en sentido amplio. Significa que las representaciones específicas de una misma variable no se afectan entre sí tanto en un mismo grupo como en un grupo diferente. Por ejemplo, si R en un grupo de -C(R)(R)- se selecciona de F y Cl, el grupo -C(R)(R)- puede ser una de las siguientes formas:



Si un enlace de un sustituyente se puede entrecruzar con dos átomos en un anillo, el sustituyente se puede unir a cualquier átomo del anillo. Cuando un átomo del sustituyente enumerado que no se especifica se une a un compuesto que se incluye en las estructuras químicas generales pero no se menciona específicamente, dicho sustituyente puede unirse al compuesto a través de cualquiera de sus átomos. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variantes siempre que el compuesto producido sea estable. Por ejemplo, en las unidades de estructura



la sustitución puede realizarse en cualquier posición del anillo de ciclohexano o del anillo de ciclohexadieno.

El sustituyente de alquilo o heteroalquilo generalmente se denomina "sustituyente de alquilo", que puede ser uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste, pero no se limita a, -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', NR' C(O)NR''R'', -NR'C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R'R'')=NR''', NR''' C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ y fluoro alquilo de (C₁-C₄), y el número de dichos sustituyentes es de 0 a (2m'+1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo. Preferiblemente, cada uno de R', R'', R''', R'''' y R''''' se selecciona independientemente de hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, 1 a 3 de arilo sustituido con halógeno), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, tioalcoxi sustituido o no sustituido o aralquilo sustituido o no sustituido. Cuando están presentes uno o más grupos R en el compuesto de la presente divulgación, cada grupo R se selecciona de forma independiente, y cuando están presentes uno o más R', R'', R''', R'''' y R''''', también se seleccionan de forma independiente. R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Según la discusión anterior sobre los sustituyentes, los expertos en la técnica entenderán que el término "alquilo" pretende incluir aquellos grupos que contienen uno o más grupos que no son hidrógeno que están unidos a un átomo de carbono, tal como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ o -CH₂CF₃), acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃ o -C(O)CH₂OCH₃) y similares.

Siendo similar al sustituyente de alquilo, el sustituyente de arilo o heteroarilo generalmente se denomina "sustituyente de arilo" que puede seleccionarse de los siguientes grupos, por ejemplo, -R', -OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', NR' C(O)NR''R'', -NR'C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R'R'')=NR''', NR''' C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro alcoxi de (C₁-C₄), fluoro alquilo de (C₁-C₄) y similares, y el número de dichos sustituyentes está entre 0 y las valencias abiertas totales del anillo aromático; en el que preferiblemente, cada uno de R', R'', R''', R'''' y R''''' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando están presentes uno o más grupos R en el presente compuesto, cada grupo R se selecciona independientemente, y cuando están presentes uno o más R', R'', R''', R'''' o R''''', también se seleccionan independientemente.

Dos sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes de fórmula general $-T-C(O)-(CRR')_q-U$, en el que T y U se seleccionan independientemente de $-NR'$, $-O-$, CRR' o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes de fórmula general $-A(CH_2)_rB-$, en el que A y B se seleccionan independientemente de $-CRR'$, $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Opcionalmente, un enlace sencillo en el anillo que se formó recientemente con los sustituyentes anteriores puede reemplazarse con un enlace doble. Alternativamente, dos sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes de fórmula general $-A(CH_2)_sB-$, en el que cada uno de s y d es independientemente un número entero de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $S(O)_2NR'$. Preferiblemente, cada uno de los sustituyentes R, R', R'' y R''' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

El término "halo" o "halógeno" *per se* o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se especifique lo contrario. Además, el término "haloalquilo" puede referirse a monohaloalquilo o polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo alquilo de (C_1-C_4) " puede referirse, pero no limitarse, a trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Alcoxi de C_{1-6} se refiere a alcoxi de C_1 , alcoxi de C_2 , alcoxi de C_3 , alcoxi de C_4 , alcoxi de C_5 o alcoxi de C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentiloxi y *S*-pentiloxi. "Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo de 3 a 7 miembros se refiere a cicloalquilo de C_3 , cicloalquilo de C_4 , cicloalquilo de C_5 , cicloalquilo de C_6 o cicloalquilo de C_7 . "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden existir en cualquier sitio estable de la cadena, tal como vinilo y propenilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "hetero" se refiere a un heteroátomo o un radical de heteroátomo (es decir, un radical que contiene un heteroátomo), incluyendo átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H), y un radical que contiene dicho heteroátomo, por ejemplo, oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, u opcionalmente sustituido $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ o $-S(=O)N(H)-$, a menos que se especifique lo contrario.

El término "anillo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, a menos que se especifique lo contrario. Dicho anillo incluye un anillo único, bicíclico, espirocíclico, condensado o con puente. El número de átomos en un anillo generalmente se define como el miembro del anillo. Por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" se refiere a un ciclo que consiste en 5 a 7 átomos, y el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos representativos de los mismos son fenilpiridina y piperidinilo. Se observa que el término "anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero excluye fenilo. El término "anillo" también se refiere a un sistema de anillos que contiene al menos un anillo, satisfaciendo cada "anillo" independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene un heteroátomo o heteroradical. Dicho anillo puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) que contiene uno o más átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Cualquier heterociclo descrito anteriormente puede fusionarse con un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. Los heteroátomos, tales como el nitrógeno y el azufre, pueden oxidarse opcionalmente, tal como NO y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir, tal como N y NR, en el que R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria. El heterociclo puede unirse a un grupo pendiente de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. El heterociclo puede estar sustituido en una posición de carbono o nitrógeno para obtener una estructura estable, y el átomo de nitrógeno en dicho heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de azufre y oxígeno en un anillo heterocíclico es más de uno, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de azufre y oxígeno en un heterociclo no es más de uno. Como se usa en la presente memoria, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros, o heterociclilo bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido, tal como N y NR, en el que R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria. Los heteroátomos, tal como el nitrógeno y el azufre, pueden estar opcionalmente oxidados, tal como NO y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2. Cabe señalar que el número total de átomos de azufre y oxígeno en un heterociclo aromático no es más de uno. El heterociclo definido en la presente memoria también incluye un anillo con puente, formado al conectar uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) a dos átomos de carbono o átomos de nitrógeno no adyacentes. Un anillo con puente preferido contiene, pero no se limita a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de

nitrógeno o un grupo carbono-nitrógeno. Cabe señalar que un solo anillo siempre se convierte en un anillo tricíclico a través de un puente, y los sustituyentes del anillo también pueden estar presentes en el puente en un anillo con puente.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocina, bencimidazolilo, benzofuranilo, mercaptobenzofuranilo, mercaptobenzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromeno, cinnolinilo, decahidroquinolilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, pirano, isoindolilo, isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, benzoxantilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalina, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, tienilo, tieno-oxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantilo. También se incluyen compuestos fusionados y espiro.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o su concepto específico (como alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo y similares) *per se* o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado, puede estar monosustituido, disustituido o polisustituido, puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o polivalente (por ejemplo, metino), y puede incluir un radical divalente o multivalente que contiene un número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, C₁ a C₁₀ representa de 1 a 10 de carbonos). "Hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a, un grupo hidrocarburo alifático o aromático, en el que el grupo hidrocarburo alifático puede ser alifático de cadena o alifático cíclico, incluyendo especialmente, pero no limitado a, alquilo, alquenilo o alquinilo, y el grupo hidrocarburo aromático incluye, pero no se limita a un grupo hidrocarburo aromático de 6 a 12 miembros, tal como benceno, naftaleno y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un radical lineal o ramificado o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado y mono o poliinsaturado, y puede incluir un radical divalente o multivalente. Los ejemplos de radical hidrocarburo saturado incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil) metil o ciclopropilmetilo, y un homólogo o isómero de *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo u otros radicales. El hidrocarbilo insaturado puede tener uno o más dobles enlaces o triples enlaces, y ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotonilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1-propinilo, 3-propinilo o 3-butinilo, o un homólogo o isómero de hidrocarburos superiores.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o su concepto específico (por ejemplo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo y similares) solo o en combinación con otro término, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico estable o una combinación de los mismos que está compuesto por un número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" solo o en combinación con otro término, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado estable o una combinación de los mismos que se compone de un número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, el heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en el que el átomo de nitrógeno o azufre se oxida opcionalmente y el átomo de nitrógeno también se cuaterniza opcionalmente. El heteroátomo, tal como B, O, N y S, puede disponerse en cualquier posición interna del heterohidrocarbilo, incluyendo la posición en la que el heterohidrocarbilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos del heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ o -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Como máximo 2 de los heteroátomos pueden estar continuos, tal como -CH₂-NH-OCH₃.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio (o tialcoxi)" son expresiones convencionales y se refieren a alquiles que están respectivamente unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino y un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo", "heterocicloalquilo" o su concepto específico (tal como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo y similares) solo o en combinación con otros términos, representa respectivamente "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo" ciclados. Además, en términos de heterohidrocarbilo o heterocicloalquilo (tal como heteroalquilo y heterocicloalquilo), el heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes del heterocicloalquilo incluyen 1-(1, 2, 5, 6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran indol-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-piperazinilo o 2-piperazinilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado que puede ser monosustituido, disustituido o polisustituido y monovalente, divalente o multivalente, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico que está fusionado entre sí o unido covalentemente a otros, preferiblemente de 1 a 3 anillos. El término "heteroarilo" se refiere a arilo (o un anillo) que contiene de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ejemplar, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en el que el átomo de nitrógeno o azufre está opcionalmente oxidado y el átomo de nitrógeno también está opcionalmente cuaternizado. El heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo. Cualquier sustituyente de los sistemas de anillo de arilo o heteroarilo descritos anteriormente se selecciona de los sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Para simplificar, cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltio y aralquilo), arilo incluye tanto un grupo arilo como un anillo heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "aralquilo" pretende referirse al grupo en el que el arilo está unido al alquilo, los ejemplos del mismo incluyen bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares, y también se refieren a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono (tales como los del metileno) están sustituidos con uno o más sustituyentes tales como un átomo de oxígeno, los ejemplos de los mismos incluyen fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede sustituirse con otro grupo funcional o átomo mediante una reacción de sustitución (por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, el grupo saliente representativo incluye trifluorometanosulfonato; cloro, bromo y yodo; sulfonato (tal como metanosulfonato, tosilato, *p*-bromobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y similares); aciloxi (tal como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares).

El término "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" y "grupo protector de mercapto". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar que el átomo de nitrógeno en el grupo amino tenga una reacción secundaria. Los grupos protectores de alquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; grupos acilo (tales como alcanilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo)); grupos alcoxicarbonilo (tales como *t*-butoxicarbonilo (Boc)); grupos arilmtoxycarbonilo (tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc)); un grupo arilmetilo (tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-bis(4'-metoxifenil)metilo); un grupo sililo (tal como trimetilsililo (TMS) y *t*-butildimetilsililo (TBS) y similares). El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar la reacción secundaria del hidroxilo. El grupo protector de hidroxilo representativo incluye, pero no se limita a, un grupo alquilo (tal como metilo, etilo y *t*-butilo); un grupo acilo (tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo)); un grupo arilmetilo (tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM)); un grupo sililo (tal como trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBS) y similares).

El compuesto de la presente divulgación se puede preparar mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo los ejemplos específicos enumerados a continuación, ejemplos de los mismos en combinación con otros métodos de síntesis química y equivalentes de los mismos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos ejemplos de la presente divulgación.

Los disolventes usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente.

Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la especificación:

aq: agua

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

EDC: hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

m-CPBA: ácido 3-cloroperoxibenzoico

eq: equivalente, equivalencia

CDI: carbonil diimidazol

DCM: cloruro de metileno

PE: éter de petróleo

DIAD: diisopropilazodicarboxilato

DMF: N,N-dimetilformamida

- DMSO: dimetilsulfóxido
 EtOAc o EA: acetato de etilo
 EtOH: etanol
 MeOH: metanol
- 5 CBz: benciloxycarbonilo, un grupo protector de amina
 BOC: tert-butilcarbonilo, un grupo protector de amina
 HOAc: ácido acético
 r.t.: temperatura ambiente
 O/N: durante la noche
- 10 THF: tetrahidrofurano
 Boc₂O: dicarbonato de di-t-butilo
 TFA: ácido trifluoroacético
 DIPEA: diisopropiletilamina
 TsOH: ácido p-toluenosulfónico
- 15 NFSI: N-fluoro-N-(bencenosulfonyl)bencenosulfonamida
 NCS: N-clorosuccinimida
 n-Bu₄NF: fluoruro de tetrabutilamonio
 i-PrOH: 2-isopropanol
 mp: punto de fusión
- 20 LDA: diisopropilamina de litio, 2M en THF/N-heptano
 TLC: cromatografía en capa fina
 HPLC: cromatografía líquida de alta presión
 NIS: N-yodosuccinimida
 DIEA: diisopropilamina
- 25 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio
 Xantphos: 2-diciclohexilfosfonio-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 DME: etilenglicol dimetil éter
 Pd/C: catalizador de paladio-carbono
- 30 psi: unidad de presión, 1 psi = 6,89 kPa
 Pd(dppf)Cl₂: dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
 ISCO: un tipo de ayudante combiflash
 t-BuNO₂: nitrito de tert-butilo
 HCOOEt: formiato de etilo
- 35 AIBN: azobisisobutironitrilo
 NBS: N-bromosuccinimida
 MeI: yodometano

AcOK: acetato de potasio

TEH o Et₃N: trietilamina

CAN: nitrato cérico amónico

N₂H₄ o NH₂-NH₂: hidrato de hidrazina

5 C₄H₈O. BH₃: solución de borano-tetrahidrofurano

Pd(dba)₂: di(dibencilidenacetona)paladio

Ph(PPh₃)₂Cl₂: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)

LAH: tetrahidruro de litio y aluminio

DBU: 1,8-diazabicyclo undec-7-eno

10 (BPin)₂: bis(pinacolato)diboro

Bn: bencilo

V/V: relación de volumen

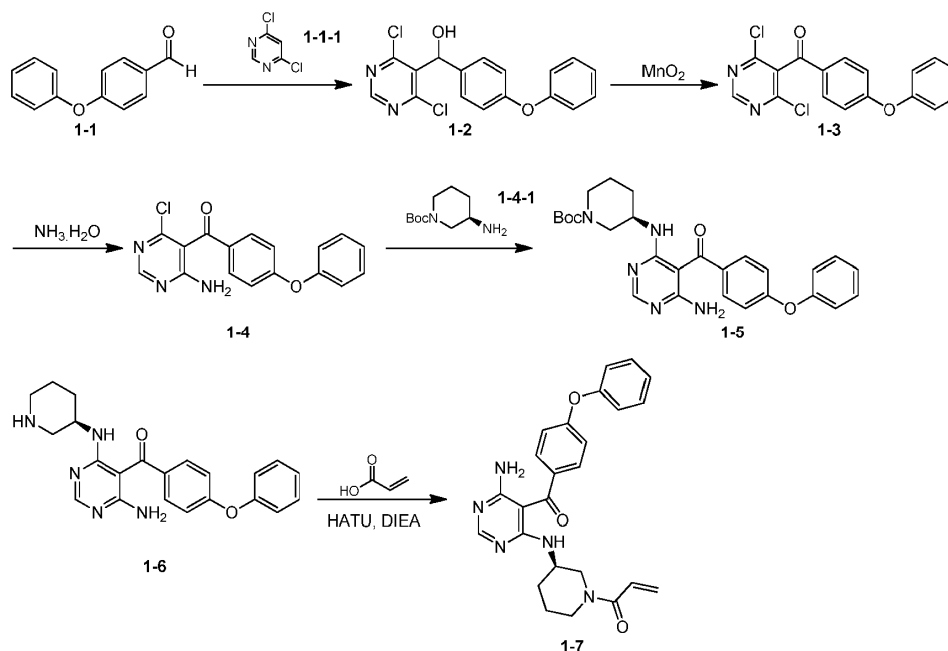
W%: porcentaje de masa

15 Los compuestos se nombran a mano o mediante el software ChemDraw® software, y los compuestos disponibles comercialmente se encuentran en el nombre del catálogo del proveedor.

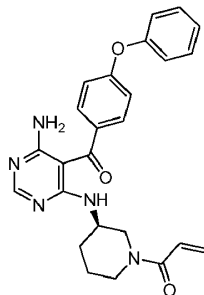
Descripción detallada

La divulgación se describe en detalle mediante los siguientes ejemplos, solo los compuestos según las reivindicaciones 1 y 2 están según la invención.

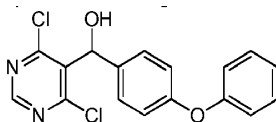
Esquema 1



Ejemplo 1



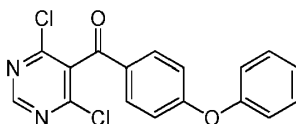
Síntesis del compuesto 1-2



- 5 A una solución del compuesto **1-1-1** (2,00 g, 13,42 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota LDA (6,75 mL, 13,42 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h. A esta solución, se añadió lentamente el compuesto **1-1** (2,93 g, 14,77 mmol) en THF (10 mL) y después se dejó reaccionar la solución de reacción a -78°C durante 1,5 h. Después se añadió lentamente NH₄Cl (cloruro de amonio) (aq., 50 mL) a la solución para parar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar un compuesto purificado **1-2** (700 mg, Rendimiento 15%).

LCMS (ESI) m/z: 347 (M+1)

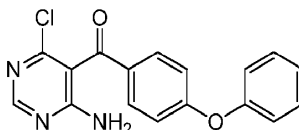
Síntesis del compuesto 1-3



- 15 A una solución del compuesto **1-2** (700 mg, 2,02 mmol) en DCM (30 mL) se añadió dióxido de manganeso activo (MnO₂) (3,51 g, 40,32 mmol), y después la solución de reacción se dejó reaccionar a 50°C durante 16 h, se filtró rápidamente y se concentró para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar un compuesto purificado **1-3** (200 mg, Rendimiento 29%).

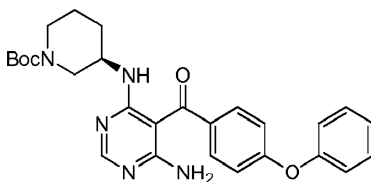
LCMS (ESI) m/z: 345 (M+1)

20 Síntesis del compuesto 1-4



- 25 A una solución del compuesto **1-3** (200 mg, 0,579 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de amoníaco (NH₃·H₂O) (aq., 406,12 mg, 11,59 mmol), y después la solución de reacción se dejó reaccionar en microondas a 80°C durante 0,5 h. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se concentró y el disolvente se eliminó. Después, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **1-4** (0,15 g, Rendimiento 79%) como un aceite marrón.

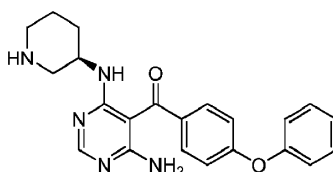
LCMS (ESI) m/z: 326 (M+1)

Síntesis del compuesto 1-5

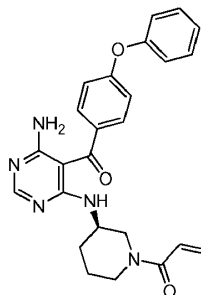
5 A una solución del compuesto **1-4** (130 mg, 0,399 mmol) en i-PrOH (2 mL) se añadió el compuesto **1-4-1** (159,85 mg, 0,798 mmol) y diisopropilamina (DIPA) (103,16 mg, 0,798 mmol), y después la solución de reacción se agitó en microondas a 120°C durante 2 h. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se concentró y el disolvente se eliminó. El residuo se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **1-5** (160 mg, Rendimiento 82%) como un aceite marrón.

LCMS (ESI) m/z: 490 (M+1)

10 **Síntesis del compuesto 1-6**



15 A una solución del compuesto **1-5** (150 mg, 0,306 mmol) en MeOH (1 mL), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (HCl) en MeOH (3 mL, 4 M), y después la solución de reacción se agitó a 10°C durante 0,5 h. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se concentró y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en agua, se ajustó para que fuese alcalino con una solución saturada de carbonato de sodio (Na₂CO₃), se extrajo con EtOAc (20 mL) dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **1-6** (70 mg, Rendimiento 59%) como un aceite marrón.

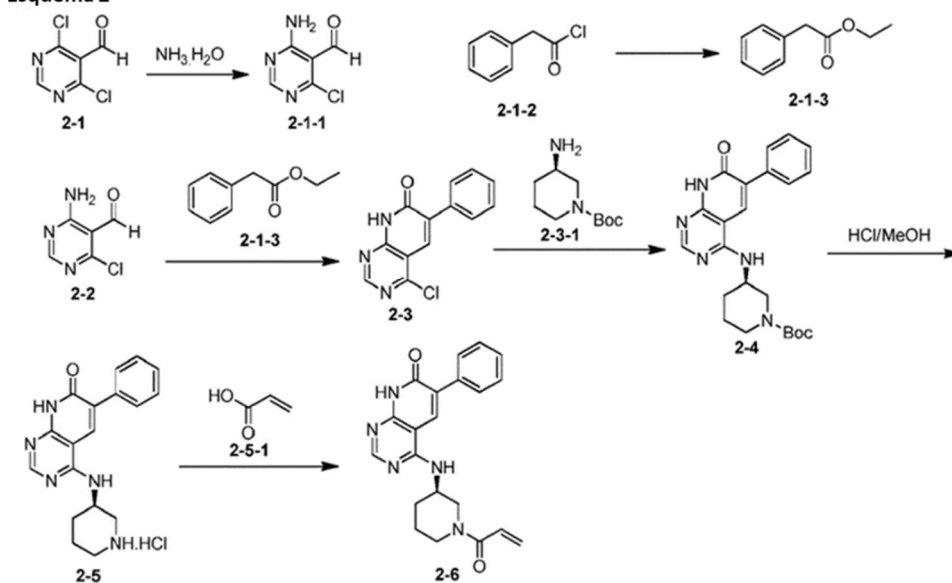
Síntesis del compuesto 1-7

20 A una solución del compuesto **1-6** (100 mg, 0,256 mmol) en DCM (1 mL) se añadió por separado HATU (97,63 mg, 0,256 mmol), ácido acrílico (AA) (18,5 mg, 0,256 mmol) y DIPEA (99,56 mg, 0,77 mmol), y después la solución de reacción se dejó reaccionar a 10°C durante 16 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se destilaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **1-7** (26,5 mg, Rendimiento 24%) como un sólido blanco.

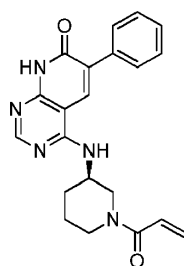
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,02-8,04 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,58-6,67 (m, 1H), 6,12-6,14 (m, 1H), 5,62-5,66 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,80-3,81 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 1,86-1,87 (m, 1H), 1,57-1,59 (m, 3H)

LCMS (ESI) m/z: 444 (M+1)

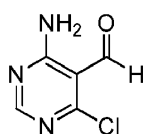
Esquema 2



Ejemplo 2



Síntesis del compuesto 2-1-1

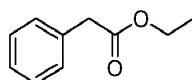


5

A una solución del compuesto **2-1** (1 g, 5,6 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió gota a gota $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y después la solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 1 h. A esta solución se le añadió agua (50 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (0,64 g, 73 %) como un aceite.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 10,39 (s, 1H), 8,78-8,75 (br, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,14 (br, 1H)

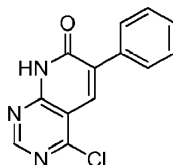
Síntesis del compuesto 2-1-3



La solución del compuesto **2-1-2** (10 g, 30 mL) en EtOH (30 mL) se dejó reaccionar a r.t. durante 20 min y la solución de reacción se evaporó para dar el compuesto del título (10,62 g, crudo) como un aceite incoloro, sin purificación adicional.

15

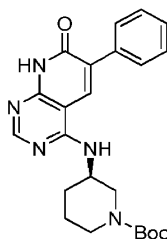
Síntesis del compuesto 2-3



A una solución del compuesto **2-2** (400 mg, 1 eq) y el compuesto **2-1-3** (625 mg, 1,5 eq) en DMSO (5 mL) se añadió gota a gota DBU (463 mg, 1,2 eq) a 0°C, y después la solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 16 h. A esta solución se le añadió agua (60 mL) y la solución resultante se extrajo con PE/EtOAc (2:1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (del 10 % al 40 %, PE/EA) para dar el compuesto del título (170 mg, 26 %).

LCMS (ESI) m/z: 258 (M+H)

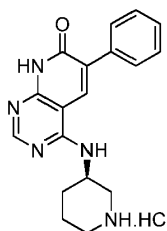
Síntesis del compuesto 2-4



A una solución del compuesto **2-3** (170 mg, 1 eq) y el compuesto **2-3-1** (139 mg, 1,05 eq) en *i*-PrOH (1,5 mL) se añadió DIPEA (128 mg, 1,5 eq), y después la solución de reacción se dejó reaccionar en microondas a 110°C durante 30 min. La solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (277 mg, crudo).

LCMS (ESI) m/z: 422 (M+H)

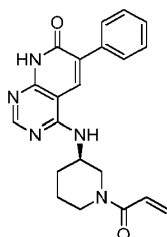
Síntesis del compuesto 2-5



A una solución de HCl en MeOH (2 mL, 4 M) se le añadió el compuesto **2-4** (260 mg, 1 eq), y después la solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 20 min. La solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (198 mg, crudo).

LCMS (ESI) m/z: 322 (M+H)

Síntesis del compuesto 2-6

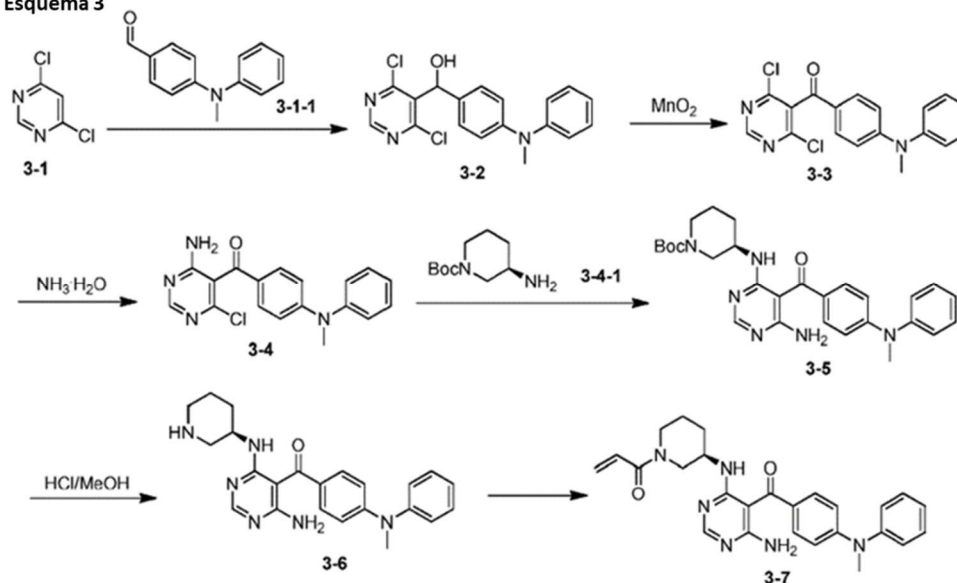


La mezcla del compuesto **2-5** (199 mg, 0,62 mmol), el compuesto **2-5-1** (89 mg, 1,24 mmol), HATU (281 mg, 0,75 mmol) y DIEA (401 mg, 3,1 mmol) en DCM (4 mL) se dejó reaccionar a r.t. durante 16 h. La solución de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21 mg, 9%) como un sólido blanco.

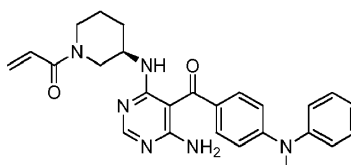
LCMS (ESI) m/z: 376 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,36-8,28 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 4,59-4,00 (m, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,96-2,88 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 3H)

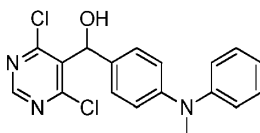
Esquema 3



Ejemplo 3



Síntesis del compuesto 3-2



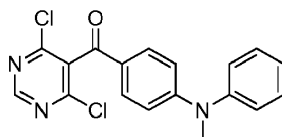
5

A una solución del compuesto **3-1-1** (606 mg, 4,07 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota LDA (3,6 mL, 4,27 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y después la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. A esta solución, se añadió lentamente el compuesto **3-1** (860 mg, 4,07 mmol) en THF (5 mL) y después la solución resultante se dejó reaccionar a -78°C durante 2 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=1:1) hasta que se completó la reacción. Después se añadió lentamente cloruro de amonio saturado (NH_4Cl) (aq., 50 mL) para parar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 mL x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar el compuesto **3-2** (820 mg, Rendimiento 56%).

10

LCMS (ESI) m/z: 360 (M+H)

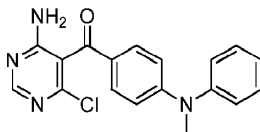
15 Síntesis del compuesto 3-3



A una solución del compuesto **3-2** (820 mg, 2,28 mmol) en DCM (30 mL) se añadió MnO_2 activo (1,983 g, 22,8 mmol), y después la solución de reacción se dejó reaccionar a 40°C durante 5 h, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (PE/EA = 5:1) para dar el compuesto **3-3** (814 mg, Rendimiento 69%).

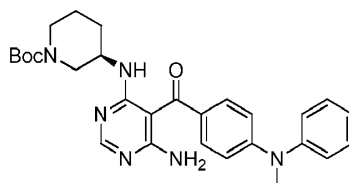
20

LCMS (ESI) m/z: 358 (M+H)

Síntesis del compuesto 3-4

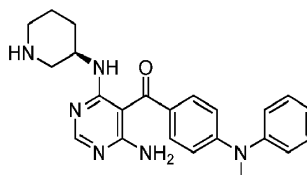
A una solución del compuesto **3-3** (560 mg, 2,2 mmol) en THF (10 mL) se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (74,8 mg, 4,4 mmol), y después la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=1:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto **3-4** (736 mg, Rendimiento 56%).

LCMS (ESI) m/z: 339 (M+H)

Síntesis del compuesto 3-5

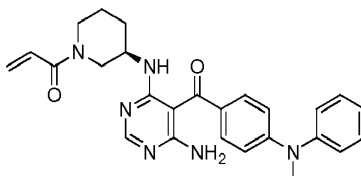
A una solución del compuesto **3-4** (410 mg, 1,2 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se añadió el compuesto **3-4-1** (360 mg, 1,8 mmol) y DIPA (310 mg, 2,4 mmol), y después la solución de reacción se agitó en microondas a 110°C durante 2 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=1:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto **3-5** (602 mg, Rendimiento 75%).

LCMS (ESI) m/z: 503 (M+H)

Síntesis del compuesto 3-6

A una solución del compuesto **3-5** (450 mg, 0,9 mmol) en DCM (10 mL), se añadió una solución de HCl en MeOH (3 mL, 4 M), y después la solución de reacción se agitó a r.t. durante 0,5 h. La reacción se controló por TLC (DCM: MeOH=10:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 8 y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto **2-6** (362 mg, Rendimiento 83 %) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z: 403 (M+H)

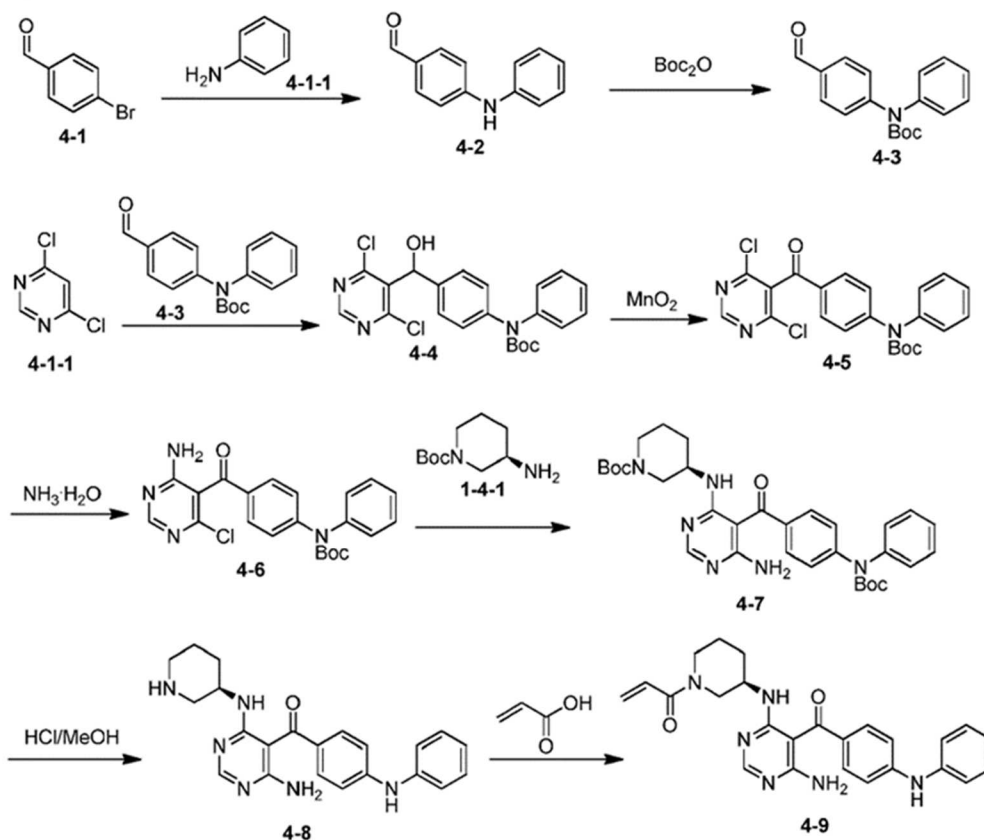
Síntesis del compuesto 3-7

A una solución del compuesto **3-6** (201 mg, 0,5 mmol) en DCM (1 mL) se añadió por separado HATU (190 mg, 0,5 mmol), ácido acrílico (36 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (258 mg, 1,7 mmol), y después la solución de reacción se agitó a 16°C durante 1 h. La reacción se controló por LCMS hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se lavó con agua (10 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se destiló para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **3-7** (30 mg, Rendimiento 14%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 3H), 6,72-6,78 (m, 3H), 6,51-6,55 (m, 1H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 5,29-5,39 (m, 2H), 3,81-4,07 (m, 1H), 3,26-3,37 (m, 5H), 1,94-1,96 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 3H).

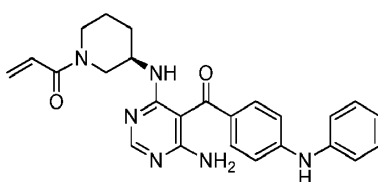
LCMS (ESI) m/z : 457 ($M+1$)

Esquema 4

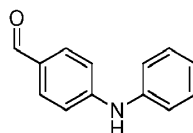


5

Ejemplo 4

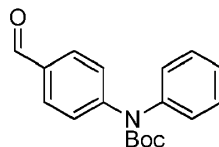


Síntesis del compuesto 4-2



- 10 A una suspensión del compuesto 4-1 (1 g, 5,4 mmol) y el compuesto 3-1-1 (0,5 g, 5,4 mmol) en tolueno (30 mL) se
añadió sucesivamente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (123 mg, 0,135 mmol), Xantphos (78 mg, 0,135 mmol) y Cs_2CO_3 (carbonato de cesio)
(3,52 g, 10,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno y después la solución de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante
16 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=5:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se
15 diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró, se concentró y se destiló para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía
en columna de gel de sílice (PE/EA=4:1) para dar el compuesto 4-2 (1,067 g, Rendimiento 93%).

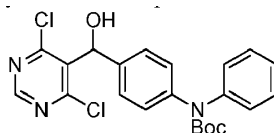
LCMS (ESI) m/z : 198 ($M+1$)

Síntesis del compuesto 4-2

- 5 A una solución del compuesto **4-2** (1 g, 5,07 mmol) en DCM (20 mL) se añadió sucesivamente Boc_2O (1,33 g, 6,08 mmol), TEA (1,03 g, 10,14 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,01 mmol) y después la solución de reacción se agitó a 40°C durante 1 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=5:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar el compuesto **4-3** (1,5 g, Rendimiento 66%).

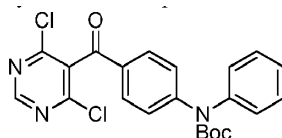
LCMS (ESI) m/z: 298 (M+1)

10 **Síntesis del compuesto 4-4**

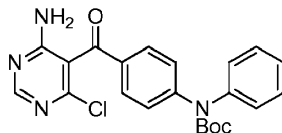


- 15 A una solución del compuesto **4-1-1** (602 mg, 4,04 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota LDA (4,2 mL, 4,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y después la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. A esta solución, se añadió lentamente una solución del compuesto **4-3** (1 g, 3,37 mmol) en THF (5 mL) y después la solución de reacción se dejó reaccionar a -78°C durante 2 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=5:1) hasta que se completó la reacción. Después se añadió lentamente NH_4Cl saturado (aq., 50 mL) para parar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar el compuesto **4-4** (1,5 g, Rendimiento 66%).

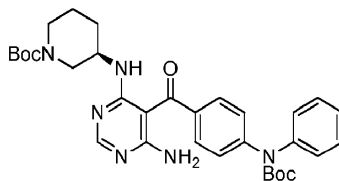
20 LCMS (ESI) m/z: 446 (M+1)

Síntesis del compuesto 4-5

- 25 A una solución del compuesto **4-4** (1 g, 2,24 mmol) en DCM (30 mL) se añadió MnO_2 activo (1,95 g, 22,4 mmol), y después la solución de reacción se agitó a 40°C durante 5 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=5:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (PE/EA=5:1) para dar el compuesto **4-5** (995 mg, Rendimiento 63%).

Síntesis del compuesto 4-6

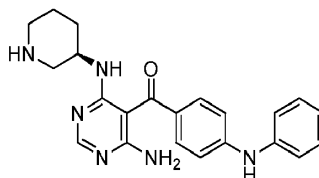
- 30 A una solución del compuesto **4-5** (310 mg, 0,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (74,8 mg, 2,8 mmol), y después la solución de reacción se agitó en microondas a 80°C durante 1 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=1:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto **4-6** (296 mg, Rendimiento 95%).

Síntesis del compuesto 4-7

5

A una solución del compuesto **4-6** (280 mg, 0,6592 mmol) en i-PrOH (10 mL) se añadió el compuesto **1-4-1** (198 mg, 0,988 mmol) y DIPA (170 mg, 1,32 mmol), y después la solución de reacción se agitó en microondas a 110°C durante 2 h. La reacción se controló por TLC (PE/EA=1:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **4-7** (388 mg, Rendimiento 57%).

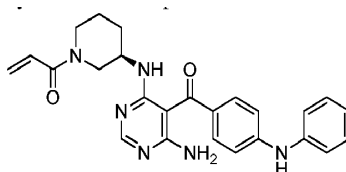
LCMS (ESI) m/z: 589 (M+1)

Síntesis del compuesto 4-8

10

15

A una solución del compuesto **4-7** (320 mg, 0,54 mmol) en DCM (10 mL) se añadió gota a gota una solución de HCl en MeOH (2 mL, 4 M) y después la solución de reacción se agitó a r.t. durante 0,5 h. La reacción se controló por TLC (DCM:MeOH=10:1) hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 8 y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **4-8** (10 mg, Rendimiento 50%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 4-9

20

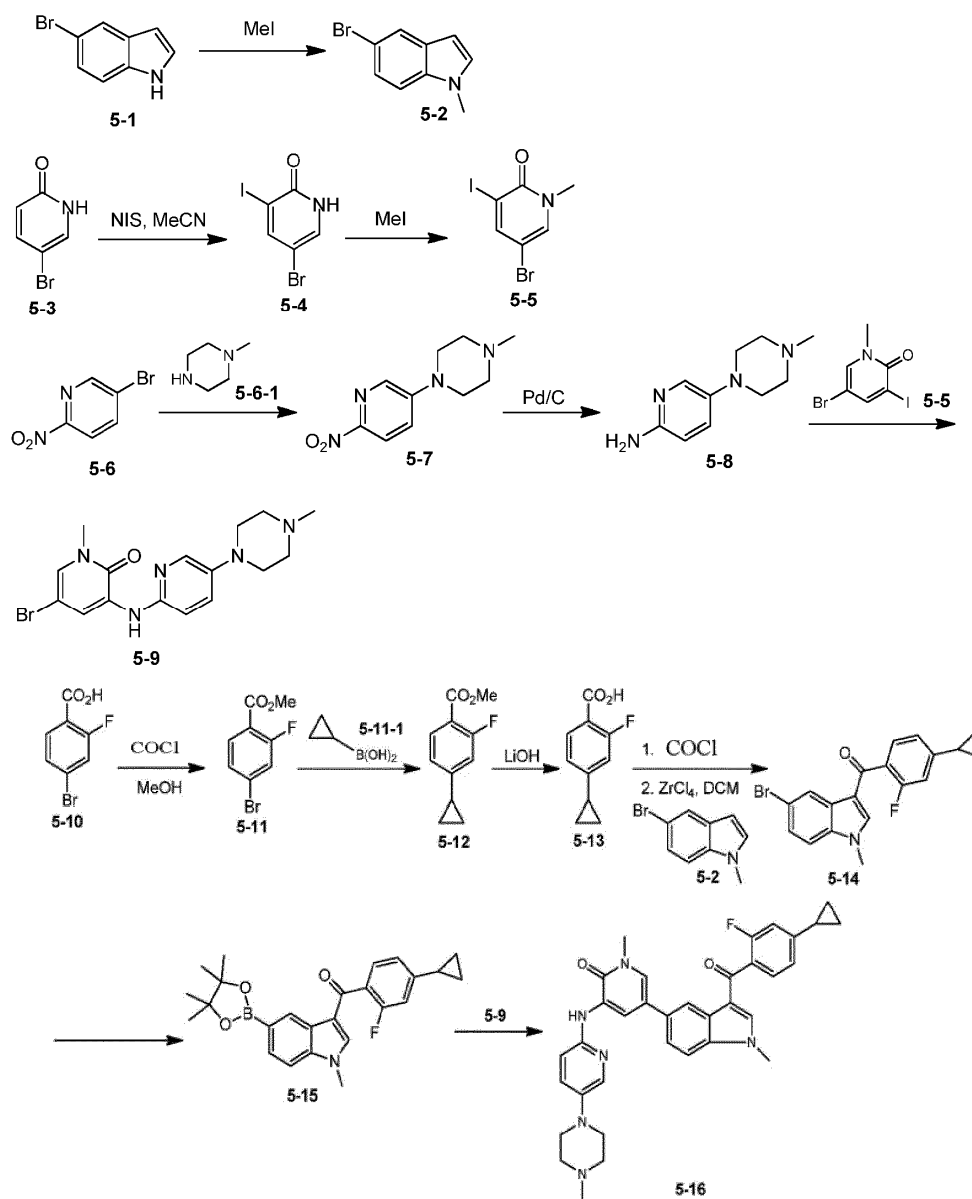
A una solución del compuesto **4-8** (105 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 mL) se añadió por separado HATU (102,6 mg, 0,27 mmol), ácido acrílico (19,5 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol), y después la solución de reacción se agitó a 16°C durante 1 h. La reacción se controló por LCMS hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se concentró y se destiló para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **4-9** (20 mg, Rendimiento 17%).

25

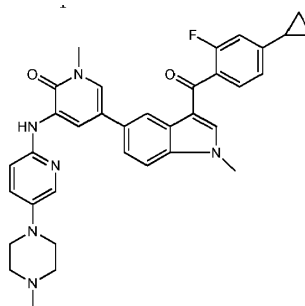
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,75-7,07 (m, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,35-6,377 (m, 1H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,63-5,65 (m, 1H), 5,41-5,63 (m, 2H), 4,07-4,24 (m, 1H), 3,06-3,87 (m, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,52-1,54 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 443 (M+1).

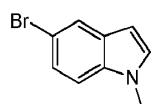
Esquema 5



Ejemplo 5



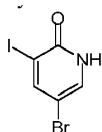
5 Síntesis del compuesto 5-2



A una solución del compuesto **5-1** (5 g, 25,5 mmol) en DMF seca (100 mL) se añadió hidruro de sodio (NaH) (1,53 g, 38,26 mmol) en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo (0°C), y después la solución de reacción se calentó a r.t. y se dejó reaccionar durante 0,5 h. A esta solución, se añadió todo el MeI (7,24 g, 38,26 mmol) de una vez y después la solución resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. Después se añadió NH₄Cl saturado (aq.) a la solución para parar la reacción. La solución de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL) dos veces y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para eliminar el disolvente, obteniendo así el compuesto **5-2** (4,9 g, Rendimiento 91,5%).

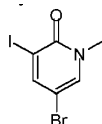
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,74-7,75 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 6,41-6,43 (m, 1H), 3,78 (s, 3H)

Síntesis del compuesto 5-4



Al compuesto **5-3** (10 g, 57,5 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió NIS (13 g, 75,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 90°C durante 2 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH y PE y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para dar el compuesto **5-4** (10 g, Rendimiento 58%) como un sólido amarillo.

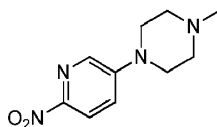
Síntesis del compuesto 5-5



A una solución del compuesto **5-4** (10 g, 33,35 mmol) en DME (100 mL) se añadió MeI (9,47 g, 66,69 mmol) y K₂CO₃ (carbonato de potasio) (9,22 g, 66,69 mmol), y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 100°C durante 2 h, se filtró y se concentró para dar el compuesto **5-5** (10 g, Rendimiento 95,5%).

LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1).

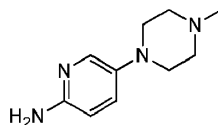
Síntesis del compuesto 5-7



A una solución del compuesto **5-6** (100 mg, 0,985 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió el compuesto **5-6-4** (148 mg, 1,48 mmol), K₂CO₃ (204,25 mg, 1,48 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (17,5 mg, 0,049 mmol), y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 80°C durante 16 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL) y se filtró, y la torta de filtración resultante se lavó con agua (50 mL) para dar el compuesto **5-7** (100 mg, Rendimiento 91%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,22-8,23 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 3,44-3,47 (m 4H), 2,39-2,42 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

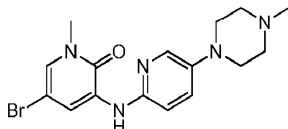
Síntesis del compuesto 5-8



A una solución del compuesto **5-7** (3 g, 13,5 mmol) en MeOH (300 mL) se añadió Pd/C (3 g). La atmósfera en el recipiente se reemplazó por hidrógeno varias veces, y después la solución de reacción se dejó reaccionar bajo una presión de hidrógeno de 30 Psi a r.t. durante 16 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se filtró y se concentró para eliminar el disolvente, obteniendo así el compuesto **5-8** (2,8 g, Rendimiento 98,5%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,74-7,76 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 4,14 (sa, 2H), 3,03-3,04 (m, 4H), 2,54-2,56 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)

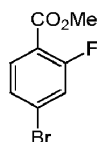
Síntesis del compuesto 5-9



- 5 A una suspensión del compuesto **5-8** (1 g, 3,13 mmol), el compuesto **5-5** (600 mg, 3,13 mmol) y Cs₂CO₃ (3,12 g, 9,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió L-prolina (147 mg, 0,652 mmol) y CuI (122 mg, 0,326 mmol) en atmósfera de nitrógeno y después la solución de reacción se calentó a 120°C y se agitó durante 18 h. La solución de reacción resultante se filtró y se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1 a 25:1) para dar el compuesto **5-9** (50 mg, Rendimiento 4%).

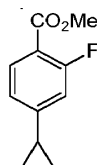
10 LCMS (ESI) m/z: 378 (M+1)

Síntesis del compuesto 5-11



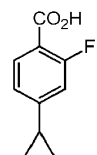
- 15 A una suspensión del compuesto **5-10** (12 g, 54,79 mmol) en DCM (120 mL) se añadió cloruro de oxalilo (COCl₂) (10,43 g, 82,19 mmol) y dos gotas de DMF en una cantidad catalítica a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y después la solución de reacción se dejó reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno a r.t. durante 3 h. Después se eliminó el disolvente, se añadió MeOH (100 mL) y la solución de reacción resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 18 h. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con Na₂CO₃ saturado (aq., 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **5-11** purificado (12 g, Rendimiento 93,97%).

Síntesis del compuesto 5-12



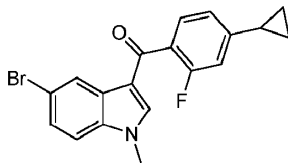
- 25 A una suspensión del compuesto **5-11** (3 g, 12,87 mmol), el compuesto **5-11-1** (1,44 g, 16,74 mmol) y K₃PO₄ (fosfato de potasio) (5,47 g, 25,75 mmol) en tolueno/THF/agua (3:2:1) (50 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (941 mg, 1,287 mmol), y después la solución de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, la solución resultante se extrajo con EtOAc (30 mL x 3) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se destiló para dar un residuo que se purificó con ISCO (PE:EtOAc=20:1) para dar el compuesto **5-12** (2,5 g, Rendimiento 100%).

Síntesis del compuesto 5-13



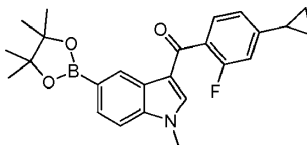
- 30 A una mezcla del compuesto **5-12** (1,4 g, 7,21 mmol) en THF (10 mL), MeOH (3 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH·H₂O (1,29 g, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 6 h. La solución de reacción se enfrió con un baño de hielo, se ajustó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y destilaron para dar el compuesto objetivo **5-13** (1,3 g, Rendimiento 90,55%) como un sólido blanco.

35

Síntesis del compuesto 5-14

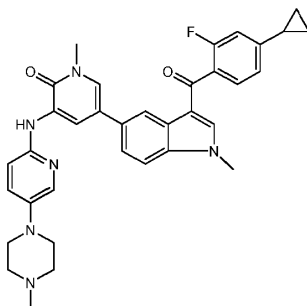
5 A una suspensión del compuesto **4-13** (1 g, 5,55 mmol) en DCM (10 mL) se añadió lentamente COCl (0,92 g, 7,21 mmol) y una gota de DMF en una cantidad catalítica en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 3 h, seguido de concentración para eliminar el disolvente. A esta solución del compuesto **5-2** (1,51 g, 7,21 mmol) y ZrCl₄ (1,94 g, 8,32 mmol) en DCM (3 mL), se añadió COCl en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a r.t. y se dejó reaccionar durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con Na₂CO₃ saturado (aq., 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se destilaron para dar un residuo que se purificó con ISCO (PE:EtOAc=5:1) para dar el compuesto **5-14** (540 mg, Rendimiento 27%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 374 (M+1)

Síntesis del compuesto 5-15

15 A una suspensión del compuesto **5-14** (100 mg, 0,268 mmol), (BPin)₂ (89 mg, 0,349 mmol) y acetato de potasio (79 mg, 0,806 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,0268 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se calentó a 100°C y se dejó reaccionar durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que la TLC indicó que la reacción se completó, la solución resultante se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se destilaron para dar el compuesto **5-15** (120 mg, Rendimiento 100%) como un aceite negro.

LCMS (ESI) m/z: 420 (M+1)

Síntesis del compuesto 5-16

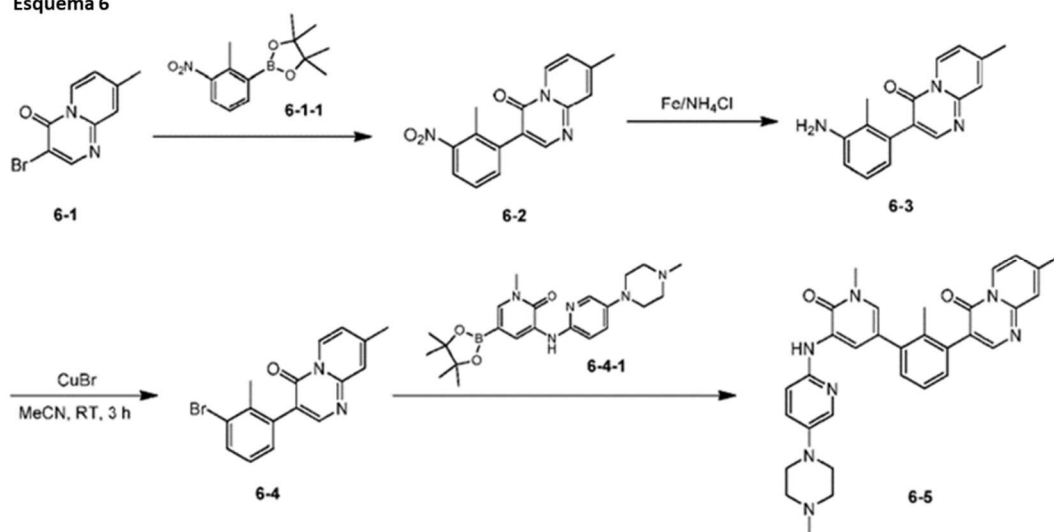
25 A una suspensión del compuesto **5-15** (20 mg, 0,0528 mmol), el compuesto **5-9** (29 mg, 0,0688 mmol) y Cs₂CO₃ (52 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0,00528 mmol) en atmósfera de nitrógeno y, después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS hasta que se completó la reacción. La solución resultante se filtró, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se destilaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **5-16** (16,58 mg, Rendimiento 59%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,01-8,08 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76-3,80 (m, 5H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,77-0,80 (m, 2H).

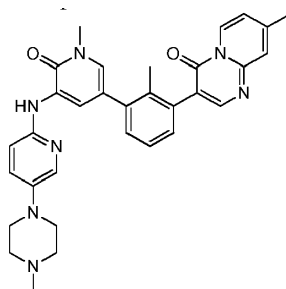
35

LCMS (ESI) m/z: 591 (M+1)

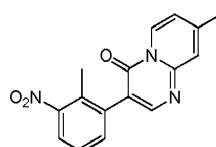
Esquema 6



Ejemplo 6

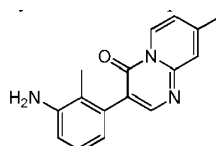


5 Síntesis del compuesto 6-2



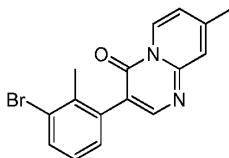
A una suspensión del compuesto **6-1** (30 mg, 0,0795 mmol) y el compuesto **2-1-1** (25 mg, 0,095 mol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió por separado K_2CO_3 (13 mg, 0,095 mol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,01 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La atmósfera del recipiente se reemplazó por nitrógeno varias veces, y después la solución de reacción se calentó a 100°C y se dejó reaccionar O/N. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **6-2** (25 mg, Rendimiento 71%).

Síntesis del compuesto 6-3

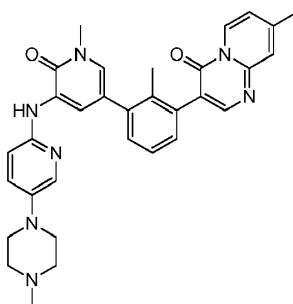


A una solución del compuesto **6-2** (0,44 g, 1,5 mmol) y NH_4Cl (0,48 g, 9 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (2 mL) se añadió hierro en polvo (0,5 g, 9 mmol) y la solución de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 1 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **6-3** (0,3 g, Rendimiento 77%).

LCMS (ESI) m/z: 266 (M+1)

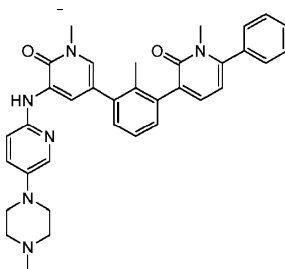
Síntesis del compuesto 6-4

5 El *t*-BuNO₂ (6 mg, 0,06 mmol) y CuBr (11 mg, 0,075 mmol) se disolvieron en CH₃CN (2 mL) y se agitó a r.t. durante 0,5 h, y se añadió el compuesto **6-3** (20 mg, 0,05 mmol) a esta solución en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 3 h. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, la solución de reacción se filtró y se concentró a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EtOAc=5:1) para dar el compuesto **6-4** (10 mg, Rendimiento 62,5%).

Síntesis del compuesto 6-5

10 A una solución del compuesto **6-4** (20 mg, 0,06 mmol) y el compuesto **6-4-1** (40 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano y agua (3:1, 2 mL) se añadió sucesivamente Cs₂CO₃ (39 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0,006 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La atmósfera del recipiente se reemplazó por nitrógeno varias veces. Después, la solución de reacción se dejó reaccionar en microondas a 100°C durante 0,5 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se filtró y se concentró a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por HPLC (HCl) para dar el compuesto del título (13 mg, Rendimiento 39,6%) como un sólido blanco.

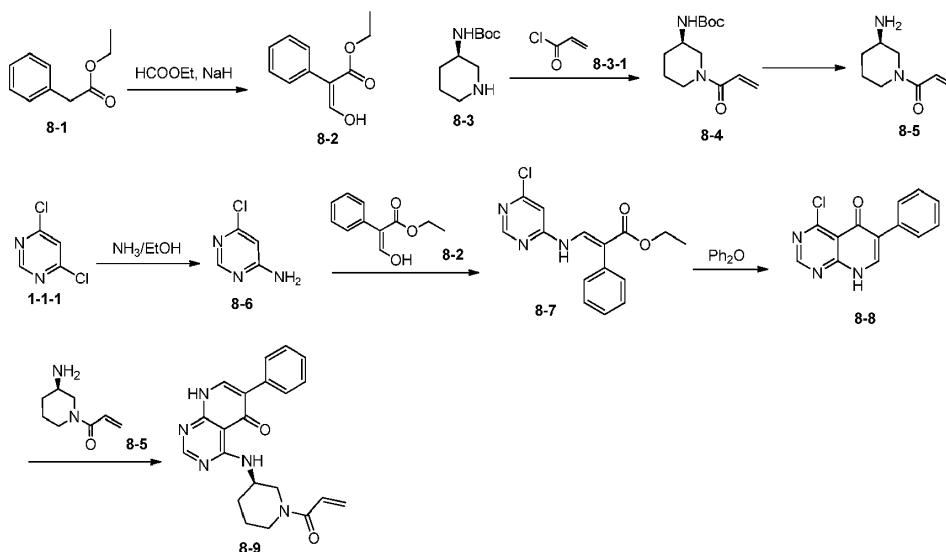
15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 9,13-9,12 (m, 1H), 8,49-8,30 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04-2,03 (m, 2H)

Ejemplo 7

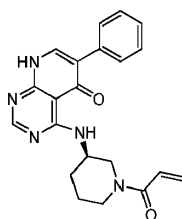
En el Ejemplo 7, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 6.

LCMS (ESI) m/z: 573 (M+1)

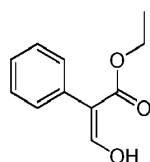
Esquema 7



Ejemplo 8



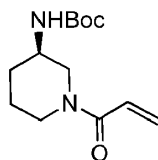
5 Síntesis del compuesto 8-2



10 A una suspensión del compuesto **8-1** (10 g, 0,061 mmol) y NaH (3,2 g, 0,079 mmol) en THF (50 mL) se añadió lentamente HCOOEt (4,5 g, 0,061 mmol) a 0°C y después la solución de reacción se calentó lentamente a r.t. y se agitó O/N. La reacción se paró con HCl y la solución de reacción se filtró. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el producto objetivo **8-2** (8 g, Rendimiento 68%).

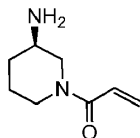
LCMS (ESI) m/z : 193 ($M+1$)

Síntesis del compuesto 8-4



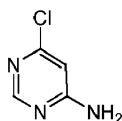
15 A una solución del compuesto **8-3** (1 g, 5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIPEA (1,29 g, 10 mmol) y el compuesto **8-3-1** (450 mg, 5 mmol) a 0°C , y la solución de reacción se calentó lentamente a r.t. y se dejó reaccionar durante 1 h. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **8-4** (1 g, Rendimiento 78%).

20 LCMS (ESI) m/z : 255 ($M+1$)

Síntesis del compuesto 8-5

- 5 El compuesto **8-4** (1 g, 3,9 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (20 mL, 4 M), y después la mezcla se agitó a r.t. durante 6 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **8-5** (0,2 g, Rendimiento 33%).

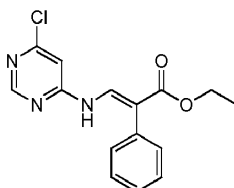
LCMS (ESI) m/z: 155 (M+1)

Síntesis del compuesto 8-6

- 10 El compuesto **1-1-1** (10 g, 67,1 mmol) se dispuso en un recipiente de acero inoxidable y se añadió EtOH saturado con NH₃ (g) previamente (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C, se dejó reaccionar durante 1,5 h y después se enfrió a r.t., se concentró al vacío y se destiló para dar un producto crudo que se trituró con agua y se filtró para dar el compuesto **8-6** (6,7 g, Rendimiento 77%).

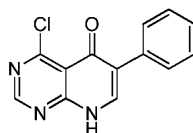
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,45 (s, 1H)

- 15 **Síntesis del compuesto 8-7**



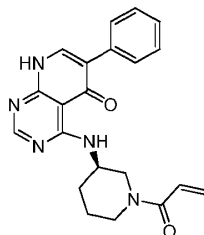
- 20 El Compuesto **8-6** (2 g, 15,5 mmol) y el Compuesto **8-2** (3,57 g, 18,6 mmol) se disolvieron en EtOH (140 mL), y después la solución de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 15 h. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t., se concentró y se destiló para dar el compuesto **8-7** (1,5 g, Rendimiento 33%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 10,81-10,78 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 3H)

Síntesis del compuesto 8-8

- 25 Al compuesto **8-7** (0,5 g, 1,65 mmol) se añadió en ebullición difenil éter (Ph₂O) (1 mL) de una vez, y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a reflujo durante 0,5 h. La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se enfrió a r.t., se diluyó con hexano y se filtró para dar el compuesto **8-8** (0,2 g, Rendimiento 48%) como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 8-9

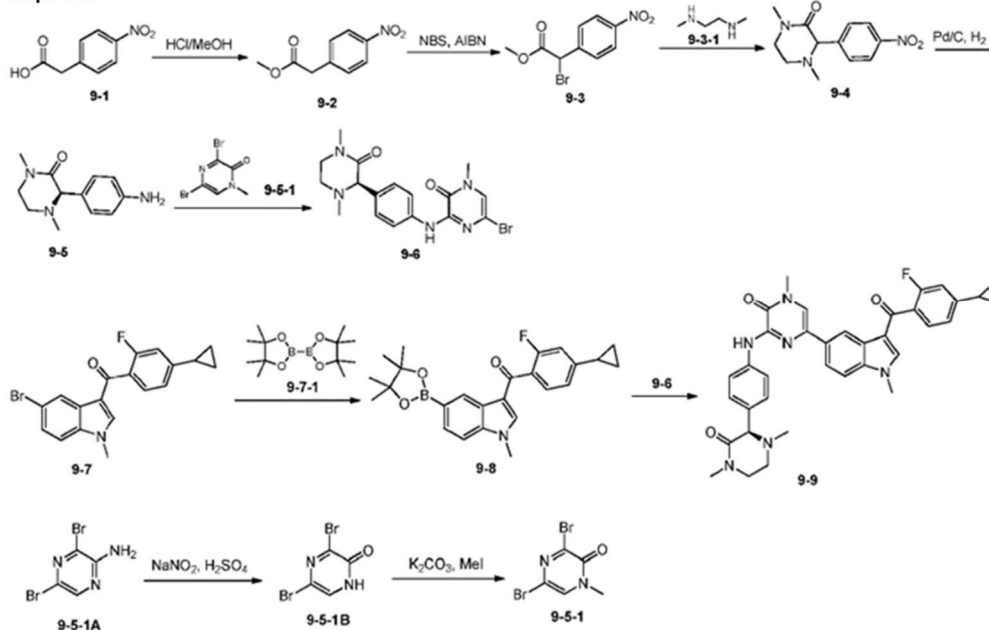


5 Al compuesto **8-8** (0,1 g, 0,389 mmol) y DIPA (100 mg, 0,778 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió el compuesto **6-5** (60 mg, 0,389 mmol). La reacción se controló por TLC hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC (ácido) para dar el Compuesto **8-9** (20 mg, Rendimiento 14%).

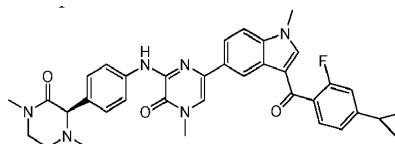
^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,31-6,18 (m, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)

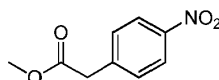
Esquema 8



Ejemplo 9

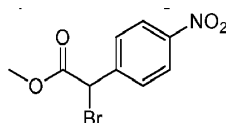


Síntesis del compuesto 9-2



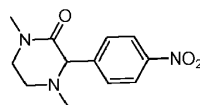
15 El compuesto **9-1** se calentó a reflujo en una solución de HCl en MeOH (500 mL) durante 12 h, y después la solución resultante se concentró para dar el compuesto **9-2** (sólido marrón, 53 g, Rendimiento 100%).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,21 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9-3

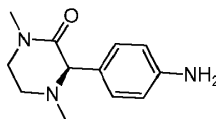
5 A una solución del compuesto **9-2** (20 g, 103 mmol) en tetracloruro de carbono (CCl₄) (200 mL) se añadió AIBN (0,84 g, 5,15 mmol) y NBS (20 g, 113 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y después la solución de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 12 h, después se enfrió a 20°C, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **9-3** (aceite marrón, 8 g, Rendimiento 29%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,19 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9-4

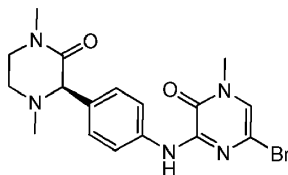
10 A una solución del compuesto **9-3** (10 g, 36,5 mmol) en EtOH se añadió gota a gota el compuesto **9-3-1** (39 mL, 365 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, y después la solución de reacción se agitó a 20°C durante 2 h, seguido de concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **9-4** (sólido amarillo, 5,5 g, Rendimiento 56%).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,16 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,60-3,80 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9-5

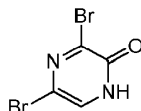
20 La mezcla del compuesto **9-4** (5 g, 20 mmol) y Pd/C (0,5 g) en EtOH (100 mL) se dejó reaccionar en atmósfera de hidrógeno a 20°C durante 2 h, y después se filtró y se destiló al vacío para dar un residuo (4 g) que se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para dar el compuesto del título **9-5** (1,8 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9-6

25 La solución del compuesto **9-5** (1,8 g, 8,2 mmol), el compuesto **1-5-1** (2,2 g, 8,2 mmol) y TEA (1,25 mL, 9 mmol) en *i*-PrOH (100 mL) se calentó y se sometió a reflujo durante 24 h en atmósfera de nitrógeno, seguido de enfriamiento a 20°C y concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH=1/0 a 25/1) para dar el compuesto del título **9-6** (sólido blanco, 1,5 g, Rendimiento 45%).

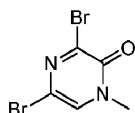
30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 4H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9-5-1B

5 A una solución del compuesto **9-5-1A** (15 g, 59 mmol) en HOAc (150 mL) se añadió gota a gota H_2SO_4 (25 mL) bajo atmósfera de nitrógeno de 15 a 25°C, seguido gota a gota de una solución de NaNO_2 (8 g, 118 mmol) en agua. La solución de reacción se dejó reaccionar a una temperatura de 15 a 25°C durante 2 h y después se vertió en agua con hielo (1000 mL), se extrajo con EtOAc (1000 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **9-5-1B** (sólido amarillo, 12 g, Rendimiento 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d): δ ppm 7,55 (s, 1H).

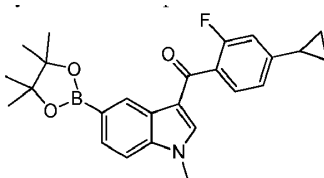
Síntesis del compuesto 9-5-1



10 A una mezcla del compuesto **9-5-1B** (18 g, 20,9 mmol) y K_2CO_3 (19,6 g, 141,8 mmol) en acetona (300 mL) se añadió gota a gota MeI (22 mL g, 354 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 20°C durante 3 h. La reacción se paró con agua (300 mL) y la solución de reacción se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **9-5-1** (sólido amarillo, 13 g, Rendimiento 68%).

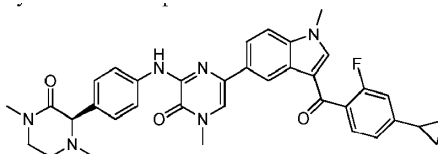
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,29 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto 9-8



20 A una mezcla del compuesto **9-7** (100 mg, 0,269 mmol), el compuesto **9-7-1** ($(\text{BPin})_2$) (87 mg, 0,32 mmol) y KOAc (52,8 mg, 0,538 mmol) en dioxano (7 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 10% eq. en peso), y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 110°C durante 3 h y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **9-8** (120 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

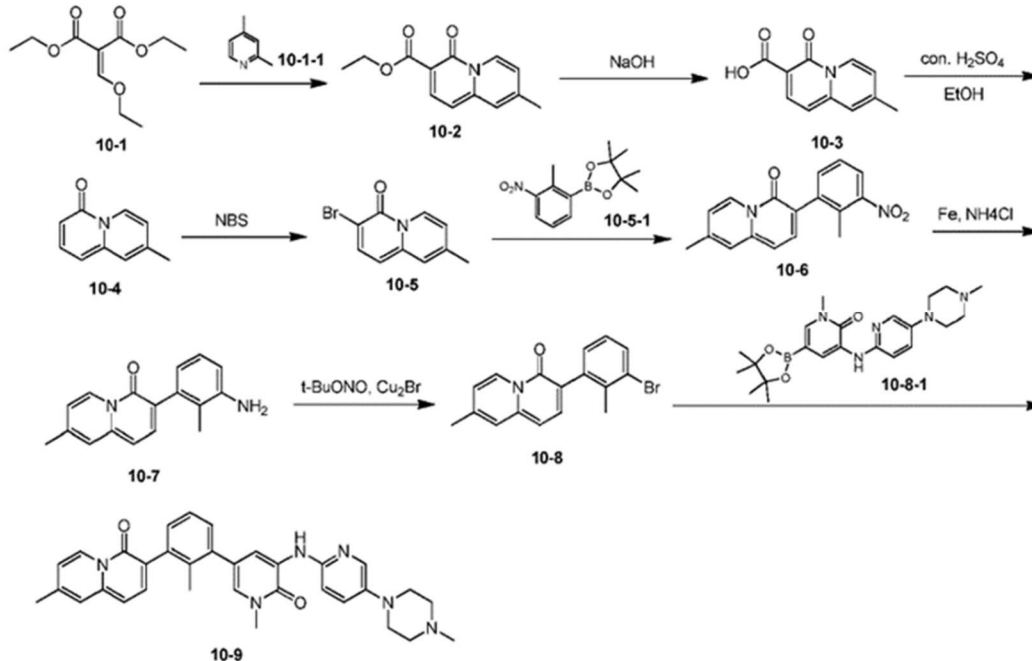
Síntesis del compuesto 9-9



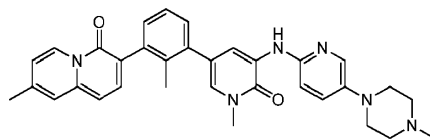
25 A una mezcla del compuesto **9-8** (100 mg, 0,269 mmol), el compuesto **9-6** (113 mg, 0,269 mmol) y Cs_2CO_3 (181,9 mg, 0,558 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19,39 mg, 0,0279 mmol), y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar en microondas a 110°C durante 1 h, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **9-9** (40 mg, Rendimiento 23,2%).

LCMS (ESI) m/z: 619 (M+1)

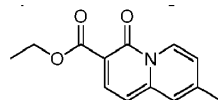
Esquema 9



Ejemplo 10



Síntesis del compuesto 10-2

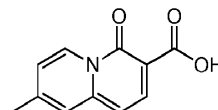


5

A una mezcla de DIPEA (15,7 mL) y THF (300 mL) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 44,94 mL, 0,11 mol) a -70°C y después la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 0,5 h, seguido de enfriamiento hasta -70°C. A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución del compuesto **2-1-1** (10 g, 0,107 mol) en THF (30 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del compuesto **2-1** (24,5 mL, 0,121 mol) en THF (30 mL) y la reacción se dejó reaccionar a -20°C durante 2 h. La reacción se paró con NH₄Cl saturado (aq.), y la solución de reacción se evaporó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron para dar un aceite marrón. El aceite se disolvió en *p*-xileno (50 mL), se calentó a 130°C y se dejó reaccionar durante 16 h, seguido de concentración para dar un producto crudo **10-2** (28 g) que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

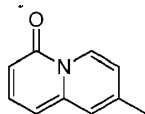
10

15 Síntesis del compuesto 10-3



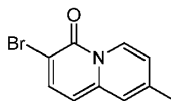
La mezcla del compuesto **10-2** (28 g, 0,12 mol) y NaOH (19,4 g, 0,48 mol) en MeOH (100 mL) y agua (50 mL) se dejó reaccionar a 80°C durante 6 h, y después la solución de reacción se enfrió y se extrajo con DCM y agua. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con HCl (concentrado) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **10-3** (10,5 g, Rendimiento 43%).

20

Síntesis del compuesto 10-4

- 5 La mezcla del compuesto **10-3** (10,5 g, 0,052 mol) en H₂SO₄ (concentrado) (22 mL), agua (78 mL) y EtOH (100 mL) se calentó a reflujo a 90°C y se dejó reaccionar durante 2 h y después se concentró la solución de reacción. El residuo se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **10-4** (4,5 g, Rendimiento 55%).

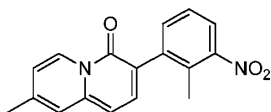
LCMS (ESI) m/z: 160 (M+1)

Síntesis del compuesto 10-5

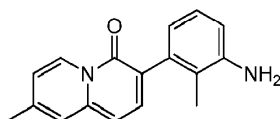
- 10 A una solución del compuesto **10-4** (3,5 g, 22 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se añadió NBS (3,9 g, 22 mmol) a -40 °C y después la solución resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 20 min, seguido de concentración. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **10-5** (1,65 g, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,10 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,25-5,27 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

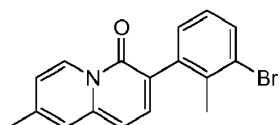
- 15 **Síntesis del compuesto 10-6**



- 20 La mezcla del compuesto **2-5** (1,1 g, 4,62 mmol), el compuesto **2-5-1** (1,82 g, 6,94 mmol), Cs₂CO₃ (3,02 g, 9,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g) en dioxano (100 mL) y agua (30 mL) se dejó reaccionar a 100°C durante 3 h, y después la solución de reacción se concentró y se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **10-6** (0,8 g, Rendimiento 58%).

Síntesis del compuesto 10-7

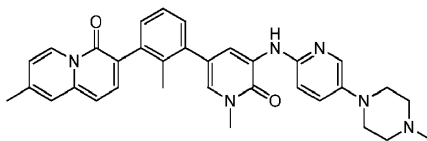
- 25 La mezcla del compuesto **10-6** (0,36 g, 1,22 mmol), hierro en polvo (0,41 g, 7,35 mmol), NH₄Cl (0,39 g, 7,35 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (2 mL) (30 mL) se dejó reaccionar a 80°C durante 2 h, y después la solución de reacción se concentró y se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina para dar el compuesto **10-7** (0,2 g, Rendimiento 62%).

Síntesis del compuesto 10-8

- 30 A una solución del compuesto **2-7** (30 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió *t*-BuNO₂ (0,02 mL, 0,17 mmol) a 0°C, y después la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 0°C durante 30 min. A esta solución, se añadió gota a gota una solución de CuBr₂ (29 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (1 mL), y la solución resultante se dejó reaccionar a 0°C durante 2 h, y después se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina para dar el compuesto **10-8** (20 mg, 55%).
- 35

LCMS (ESI) m/z: 328 (M+1)

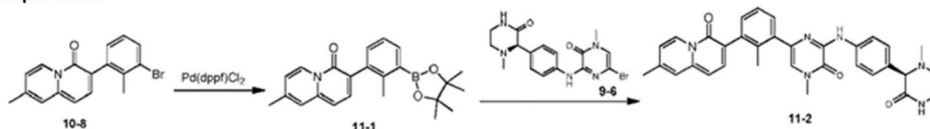
Síntesis del compuesto 10-9



- 5 La mezcla del compuesto **10-8** (30 mg, 0,092 mmol), el compuesto **10-8-1** (84,7 mg, 0,12 mmol), Cs_2CO_3 (60 mg, 0,184 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (30 mg) en dioxano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se dejó reaccionar en microondas a 100°C durante 0,5 h, y después la solución de reacción resultante se extrajo con EtOAc y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina y HPLC preparativa para dar el compuesto **10-9** (3 mg, Rendimiento 6%).

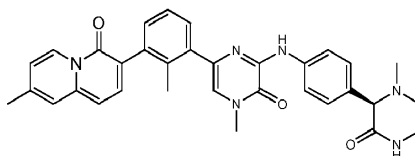
LCMS (ESI) m/z: 547 (M+1)

Esquema 10

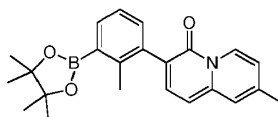


10

Ejemplo 11

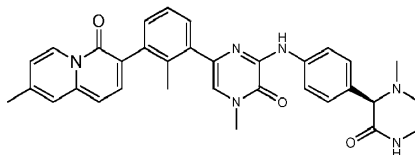


Síntesis del compuesto 11-1



- 15 La mezcla del compuesto **10-8** (15 mg, 0,046 mmol), $(\text{BPin})_2$ (15 mg, 0,055 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15 mg) y AcOK (10 mg, 0,092 mmol) en dioxano (7 mL) se hizo reaccionar a 110°C durante 5 h, y después la solución resultante se extrajo con EtOAc y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un compuesto crudo **11-1** (130 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto 11-2

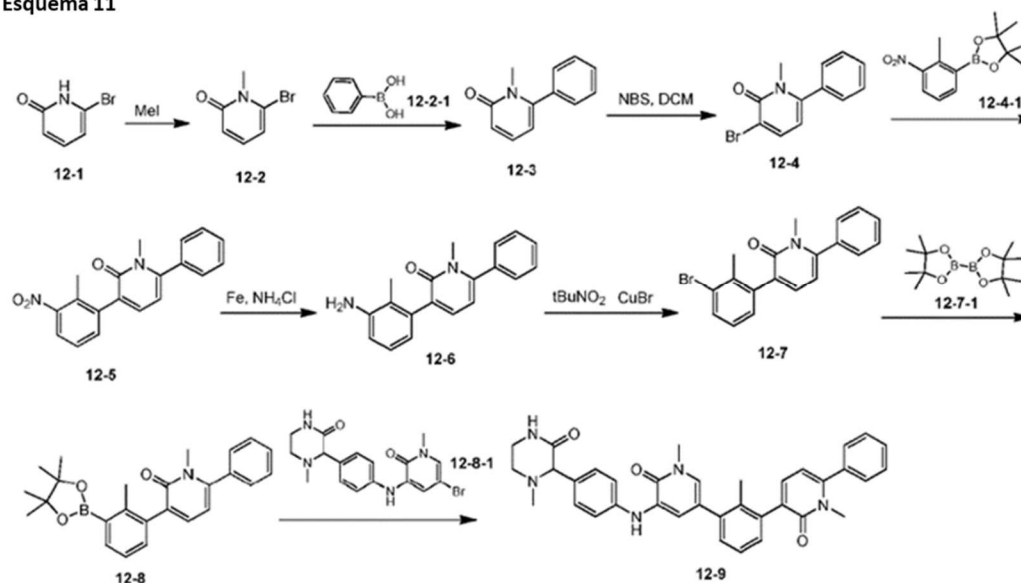


20

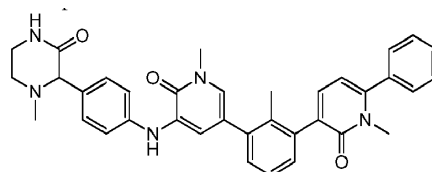
- 25 La mezcla del compuesto **11-1** (40 mg, 0,11 mmol), el compuesto **9-6** (52 mg, 0,13 mmol), Cs_2CO_3 (72 mg, 0,22 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (16 mg) en dioxano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se dejó reaccionar en microondas a 100°C durante 40 min, y después la solución de reacción resultante se extrajo con EtOAc y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina y HPLC preparativa para dar el compuesto **11-2** (3 mg, Rendimiento 5%).

LCMS (ESI) m/z: 561 (M+1)

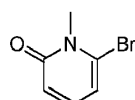
Esquema 11



Ejemplo 12



Síntesis del compuesto 12-2

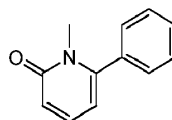


5

A una solución del compuesto **12-1** (1 g, 5,78 mmol) en DME (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1,6 g, 11,7 mmol) y MeI (1 g, 3,65 mmol), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 80°C durante 4 h. La reacción se paró con agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-2** (655 mg, Rendimiento 60%).

10

Síntesis del compuesto 12-3

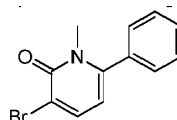


A una solución del compuesto **12-2** (1,2 g, 6,38 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió el compuesto **4-2-1** (0,856 g, 70 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (396 mg, 0,64 mmol) y Na_2CO_3 (1,35 g, 12,76 mmol), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar en microondas a 110°C durante 1 h, seguido de filtración. La torta del filtro se lavó con MeOH (10 mL x 3) y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-3** (800 mg, Rendimiento 68%).

15

LCMS (ESI) m/z: 186 (M+1)

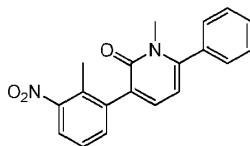
Síntesis del compuesto 12-4



20

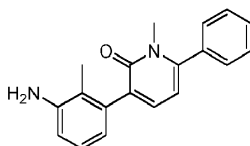
A una solución del compuesto **12-3** (800 mg, 4,32 mmol) en DCM (15 mL) se añadió NBS (807 mg, 4,32 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 2 h, seguido de lavado con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina para dar el compuesto **12-4** (500 mg, 44%).

5 Síntesis del compuesto 12-5



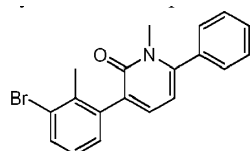
10 A una mezcla del compuesto **12-4** (200 mg, 0,757 mmol), el compuesto **12-5-1** (278 g, 1,06 mmol) y Cs₂CO₃ (493 mg, 1,514 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (16 mg), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar en microondas a 110°C durante 40 min, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-5** (130 mg, 54%).

Síntesis del compuesto 12-6



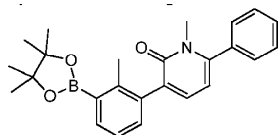
15 La mezcla del compuesto **12-5** (130 mg, 0,405 mmol), hierro en polvo (31 mg, 0,56 mmol) y NH₄Cl (30 mg, 0,56 mmol) en EtOH (15 mL) y agua (1 mL) se dejó reaccionar a reflujo durante 1,5 h, seguido de enfriamiento y filtración. Se eliminó el disolvente y se lavó el residuo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron para dar el compuesto **12-6** (115 mg, 98%).

Síntesis del compuesto 4-7



20 La solución de CuBr (88 mg, 0,62 mmol) y *t*-BuNO₂ (250 mg, 2,478 mmol) en CH₃CN (6 mL) se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h, después de lo cual el compuesto **12-6** (120 mg, 0,413 mmol) y la solución resultante se dejó reaccionar durante 3 h, seguido de filtración, concentración y extracción con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-7** (40 mg, 27,4%).

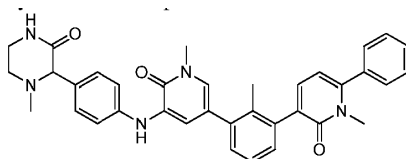
25 Síntesis del compuesto 12-8



30 A una mezcla del compuesto **12-7** (22 mg, 0,0602 mmol), KOAc (12,1 mg, 0,124 mmol) y el compuesto **12-7-1** ((BPin)₂) (20 mg, 0,0704 mmol) en dioxano (7 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (4,3 mg, 0,0062 mmol), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 110°C durante 3 h y después se enfrió, se filtró, se concentró y se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-8** (12 mg, 43%).

LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1)

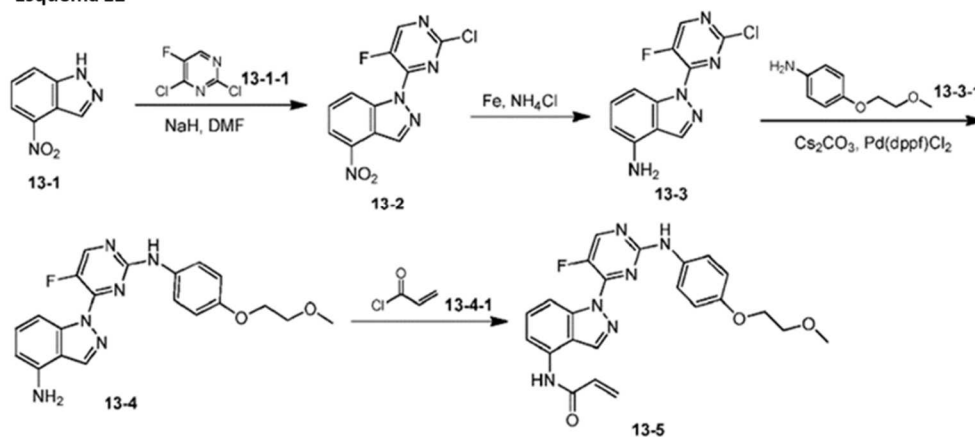
Síntesis del compuesto 12-9



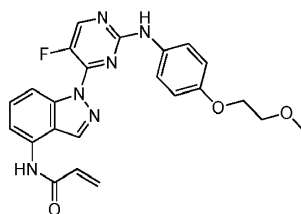
5 A una mezcla del compuesto **12-8** (30 mg, 0,074 mmol), el compuesto **12-8-1** (29,97 mg, 0,074 mmol) y Cs_2CO_3 en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (5,1 mg, 0,0074 mmol), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 110°C durante 40 min y después se enfrió, se filtró, se concentró y se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **12-9** (10 mg, 22%).

LCMS (ESI) m/z: 586 (M+1)

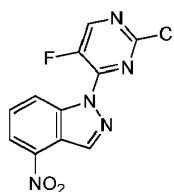
Esquema 12



10 Ejemplo 13

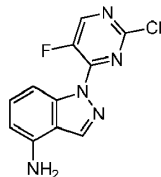


Síntesis del compuesto 13-2



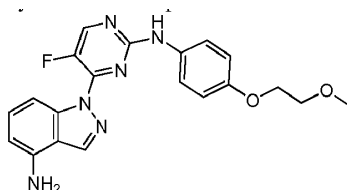
15 A una solución del compuesto **13-1** (1,5 g, 9,2 mmol) en DMF (43,32 g, 19,25 mmol) se añadió NaH (43,32 g, 19,25 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 30 min, seguido de enfriamiento a 0°C, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del compuesto **13-1-1** (1,53 g, 9,2 mmol) en DMF (10 mL) y la solución resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 12 h, se paró con agua (20 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (30 mL x 2, v/v = 10/1). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **13-2** (sólido blanco, 630 mg, Rendimiento 23%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,09-9,07 (t, 2H, $J=3,6$ Hz), 8,90-8,88 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,41-8,39 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,98-7,94 (t, 1H, $J=8,2$ Hz).

Síntesis del compuesto 13-3

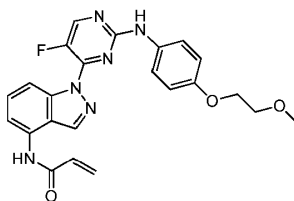
A una solución del compuesto **13-2** (630 mg, 2,15 mmol) en EtOH/agua (10 mL, v/v=5/1) se añadió hierro en polvo (1,2 g, 21,5 mmol) y NH₄Cl (1,15 g, 21,5 mmol), y la solución de reacción se calentó a 70°C y se dejó reaccionar durante 4 h, seguido de enfriamiento y filtración. La torta del filtro se lavó con MeOH (10 mL x 3) y se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se lavó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **13-3** (sólido amarillo, 400 mg, Rendimiento 71%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,87-8,86 (d, 1H, J=4,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,32-7,28 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,49-6,47 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,20 (s, 2H).

Síntesis del compuesto 13-4

A una solución del compuesto **13-3** (370 mg, 1,41 mmol), el compuesto **13-3-1** (247 mg, 1,48 mmol) y Cs₂CO₃ (690 mg, 2,12 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0,14 mmol), y la solución de reacción se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 5 h, seguido de lavado con agua (5 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (5 mL x 3, v/v = 10/1). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **13-4** (aceite amarillo, 120 mg, Rendimiento 22%).

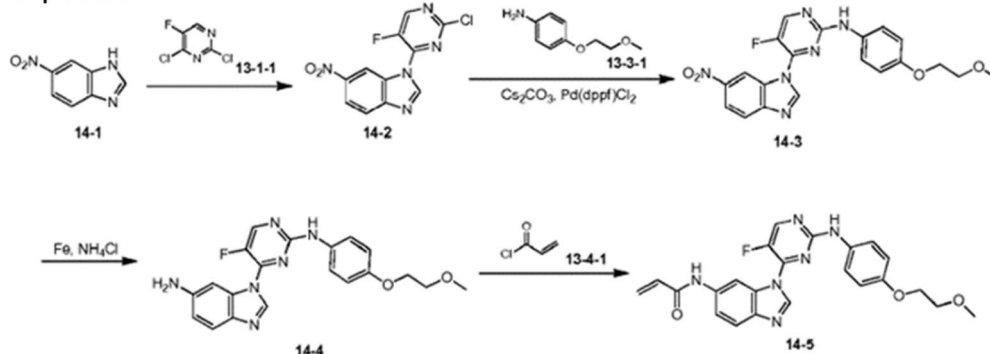
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,39-8,38 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,48-7,46 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,25-7,21 (t, 1H, J=8 Hz), 6,97-6,95 (d, 3H, J=8,8 Hz), 6,54-6,52 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,21 (s, 2H), 4,16-4,14 (t, 2H, J=4,6 Hz), 3,79-3,77 (t, 2H, J=4,6 Hz), 3,48 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 13-5

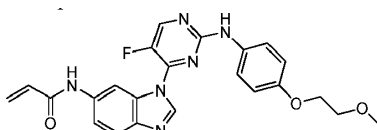
A una solución del compuesto **13-4** (120 mg, 0,3 mmol) y TEA (92,3 mg, 0,9 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota el compuesto **13-4-1** (54,8 mg, 0,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a r.t. durante 1,5 h, seguido de lavado con agua (2 mL) y extraído con EtOAc (3 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **13-5** (sólido blanco, 27,8 mg, Rendimiento 21%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 10,39 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63-8,62 (d, 1H, J=4 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,58-7,56 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,52-7,48 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,93-6,91 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,38-6,33 (d, 1H, J=18,8 Hz), 5,87-5,85 (t, 1H, J=5,8 Hz), 4,08-4,06 (t, 2H, J=4,4 Hz), 3,67-3,64 (t, 2H, J=4,4 Hz), 3,31 (s, 3H).

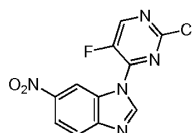
Esquema 13



Ejemplo 14



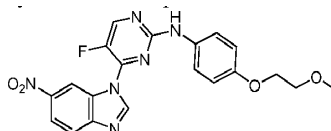
Síntesis del compuesto 14-2



5

La solución del compuesto **14-1** (4 g, 24,5 mmol), el compuesto **13-1-1** (4,28 g, 25,7 mmol) y DIPEA (4,7 g, 36,8 mmol) en DMF (50 mL) se dejó reaccionar a 110°C durante 2 h, y después la solución de reacción se paró con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **14-2** (sólido amarillo, 3,5 g, Rendimiento 49%).

10 Síntesis del compuesto 14-3



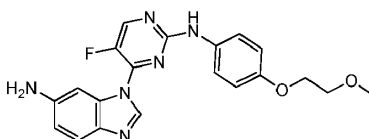
15

A una solución del compuesto **14-2** (2 g, 6,8 mmol), el compuesto **13-3-1** (1,28 g, 6,8 mmol) y Cs₂CO₃ (3,38 g, 10,2 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (500 mg, 0,68 mmol) y la solución de reacción se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 2 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **14-3** (sólido amarillo, 700 mg, Rendimiento 24%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 9,88-9,84 (d, 1H, J=13,6 Hz), 9,01-9,00 (m, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,04-8,01 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57-7,55 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 2H).

20

Síntesis del compuesto 14-4

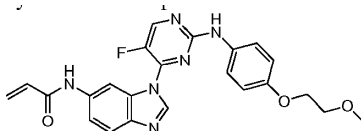


25

A una solución del compuesto **14-3** (300 mg, 0,71 mmol) en EtOH/agua (6 mL, v/v=5/1) se añadió hierro en polvo (198 mg, 3,54 mmol) y NH₄Cl (187 mg, 3,54 mmol), y la solución de reacción se calentó a 50°C y se dejó reaccionar durante 4 h, seguido de filtración y concentración. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **14-4** (sólido amarillo, 280 mg, Rendimiento 100%).

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,67-9,64 (d, 1H, *J*=9,2 Hz), 8,70-8,54 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,68-6,66 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,17-3,16 (d, 1H, *J*=4,2 Hz).

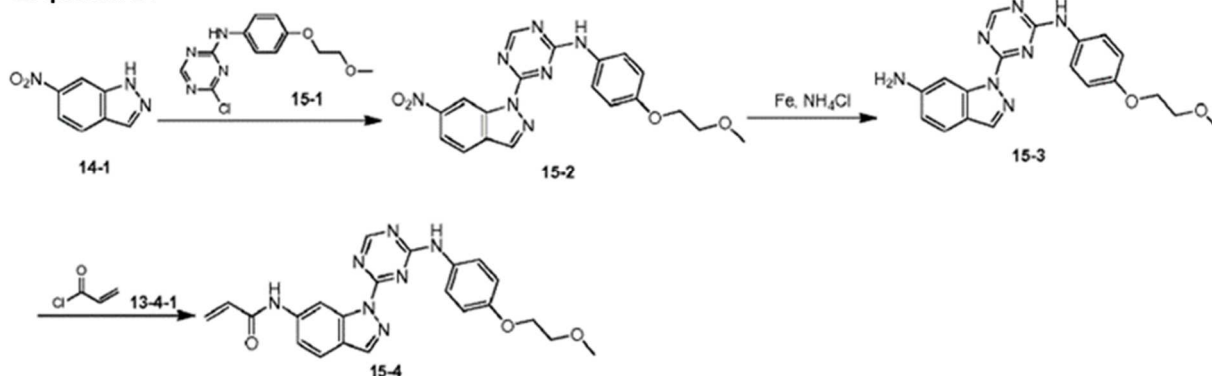
Síntesis del compuesto 14-5



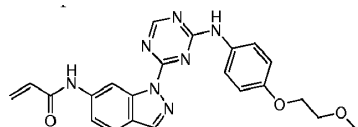
A una solución del compuesto **14-4** (230 mg, 0,58 mmol) y TEA (295 mg, 2,92 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota el compuesto **13-4-1** (105 mg, 1,17 mmol) y la solución de reacción se dejó reaccionar a 0°C durante 1 h, después de lo cual se añadió agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **14-5** (sólido blanco, 23,6 mg, Rendimiento 9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,417-8,408 (d, 1H, *J*=3,6 Hz), 7,770-7,749 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 7,662 (s, 1H), 7,454-7,432 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 7,354 (s, 1H), 7,278 (s, 1H), 6,979-6,957 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 6,496-6,457 (d, 1H, *J*=15,6 Hz), 6,362-6,294 (m, 1H), 5,817-5,791 (d, 1H, *J*=10,4 Hz), 4,139-4,116 (t, 2H), 3,768-3,745 (t, 2H), 3,456 (s, 3H).

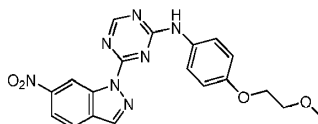
Esquema 14



Ejemplo 15



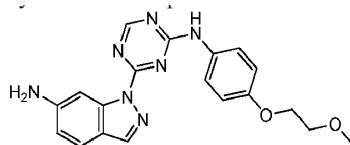
Síntesis del compuesto 15-2



A una solución del compuesto **14-1** (116 mg, 0,7 mmol), el compuesto **15-1** (200 mg, 0,7 mmol) y Cs₂CO₃ (350 mg, 1,1 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió Xantphos (34 mg, 0,07 mmol) y Pd₂(dba)₃ (65 mg, 0,07 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 1 h, después de lo cual se añadió agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se recrystalizó para dar el compuesto **15-2** (sólido amarillo, 190 mg, Rendimiento 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,732-9,328 (m, 1H), 8,818-8,733 (d, 1H, *J*=3,4 Hz), 8,436-8,422 (m, 1H), 8,247-8,165 (m, 1H), 7,940-7,877 (m, 1H), 7,635 (s, 1H), 7,506-7,491 (m, 2H), 7,111-7,092 (d, 1H, *J*=7,6 Hz), 7,000-6,980 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 4,242-4,148 (d, 2H, *J*=37,6 Hz), 3,819-3,773 (d, 2H, *J*=18,4 Hz), 3,484-3,470 (m, 3H).

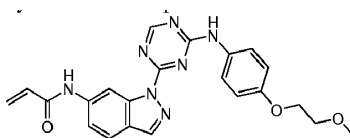
Síntesis del compuesto 15-3



5 A una solución del compuesto **15-2** (190 mg, 0,46 mmol) en EtOH/agua (12 mL, v/v=5/1), se añadió hierro en polvo (261 mg, 4,6 mmol) y NH₄Cl (247 mg, 4,6 mmol) y la solución de reacción se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 6 h, seguido de filtración y concentración. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **15-3** (sólido amarillo, 110 mg).

LCMS (ESI) m/z: 378 (M+1)

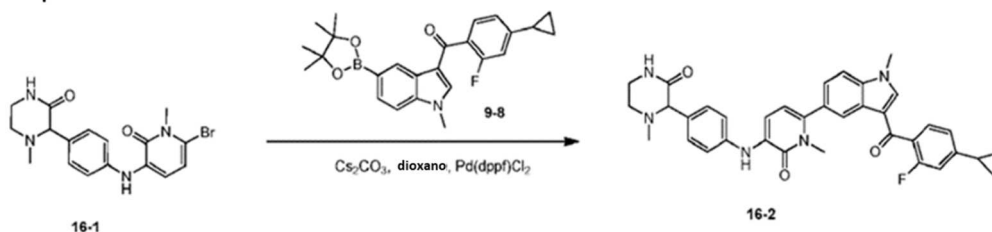
Síntesis del compuesto 15-4



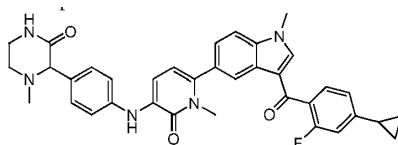
10 A una solución del compuesto **15-3** (100 mg, 0,26 mmol) y TEA (107 mg, 1,06 mmol) en THF (4 mL) se añadió gota a gota el compuesto **13-4-1** (48 mg, 0,53 mmol) y la solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 6 h, después de lo cual se añadió agua (10 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **15-4** (sólido blanco, 17,5 mg, Rendimiento 15%).

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,631 (s, 1H), 8,341 (s, 1H), 7,827-7,805 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,603-7,583 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,441 (m, 1H), 6,989-6,968 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,487 (m, 2H), 5,870-5,849 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,568 (s, 1H), 4,137 (sa, 2H), 3,755 (s, 2H), 3,439 (s, 3H).

Esquema 15



Ejemplo 16

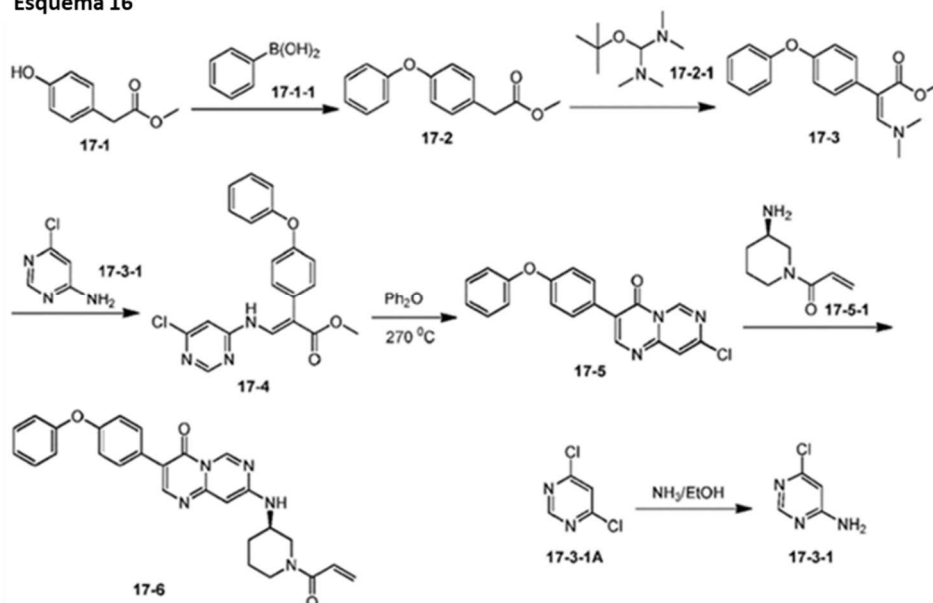


Síntesis del compuesto 16-2

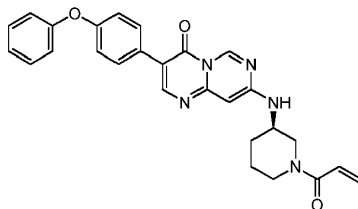
25 A una mezcla del compuesto **16-1** (120 mg, 0,279 mmol), el compuesto **9-8** (113 mg, 0,279 mmol) y Cs₂CO₃ (181,9 mg, 0,558 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (19,39 mg, 0,0279 mmol), y la mezcla de reacción se dejó reaccionar en microondas a 110°C durante 40 min, seguido de filtración y extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **16-2** (40 mg, Rendimiento 23,2%).

LCMS (ESI) m/z: 604 (M+1)

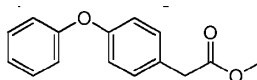
Esquema 16



Ejemplo 17



Síntesis del compuesto 17-2



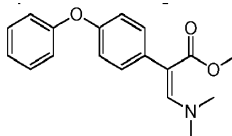
5

La solución del compuesto **17-1** (3,32 g, 20,0 mmol), el compuesto **17-1-1** (4,88 g, 40,0 mmol), acetato de cobre (Cu(OAc)₂) (3,58 g, 20,0 mmol), tamices moleculares 4A y piridina (8 mL) en DCM (80 mL) se agitó a r.t. O/N. La solución de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **17-2** (8 g, Rendimiento 68%).

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,38-7,34 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,15-7,13 (t, 1H), 7,05-6,99 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H).

Síntesis del compuesto 17-3

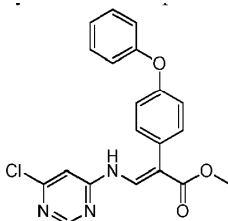


15

A una solución del compuesto **17-2** (1 g, 5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIPA (1,29 g, 10 mmol) y el compuesto **17-2-1** (1 g, 7,5 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 1 h, seguido de concentrado y destilado. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **17-3** (1 g, Rendimiento 78%).

LCMS (ESI) m/z: 298 (M+1)

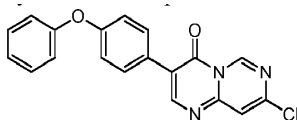
Síntesis del compuesto 17-4



La mezcla del compuesto **17-3** (81 mg, 0,67 mmol) y el compuesto **17-3-1** (0,2 g, 0,67 mmol) en alcohol t-butílico (3 mL) se calentó y se sometió a reflujo y se agitó durante 20 h, y después se evaporó y se destiló para dar el compuesto **17-4** (50 mg, Rendimiento 20%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,31-7,19 (t, 2H), 7,17-7,14 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 3,72 (s, 3H)

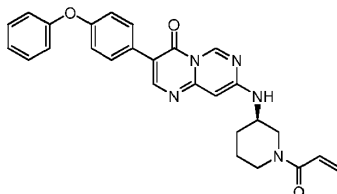
Síntesis del compuesto 17-5



A Difenil éter (Ph_2O) en ebullición (2 mL), se añadió el compuesto **17-4** (0,15 g, 0,39 mmol) en porciones y la solución de reacción se agitó durante 4 h, después se enfrió a r.t., se diluyó con *n*-hexano y se filtró. La torta del filtro se secó para dar el compuesto **17-5** (80 mg, Rendimiento 62%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81-7,79 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 5H).

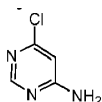
Síntesis del compuesto 17-6



A una mezcla del compuesto **17-5** (0,16 g, 0,46 mmol) y DIPA (178 mg, 1,38 mmol) en alcohol t-butílico (3 mL) se añadió el compuesto **17-5-1** (0,1 g, 0,55 mmol), y después la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 0,5 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **17-6** (20 mg, Rendimiento 10%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 5H), 6,98-6,75 (m, 1H), 6,26-6,17 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H).

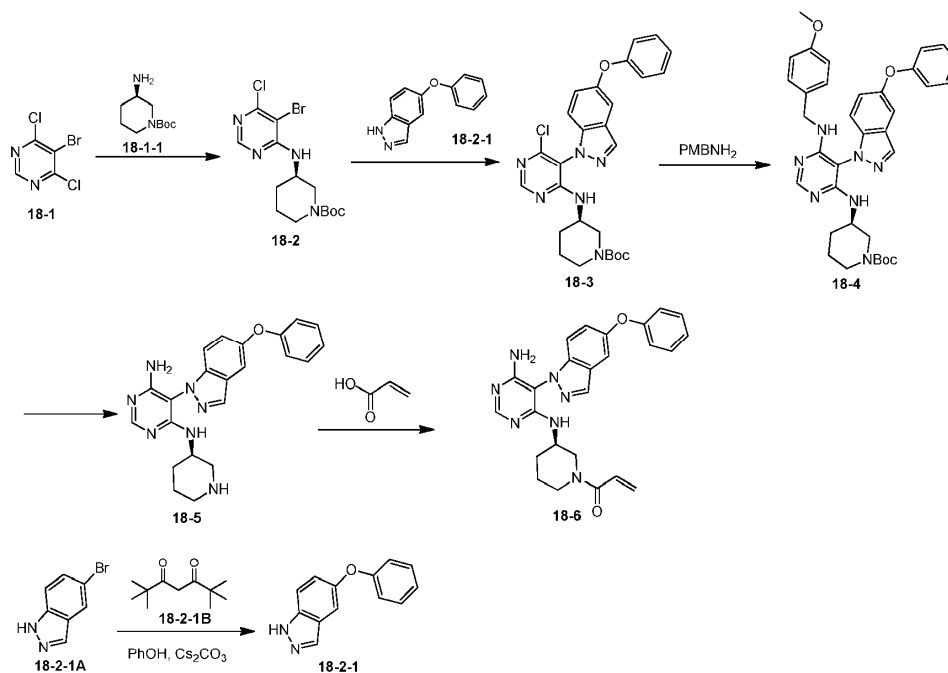
Síntesis del compuesto 17-3-1



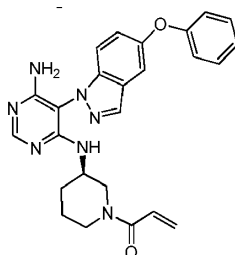
La solución del compuesto **17-3-1A** (10 g, 67,1 mmol) en NH_3/EtOH (40 mL) se añadió en un recipiente y se dejó reaccionar a 100°C durante 1,5 h, seguido de evaporación hasta sequedad. El residuo se trituró con agua y se filtró para dar el compuesto **17-3-1** (6,7 g, Rendimiento 77%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,45 (s, 1H)

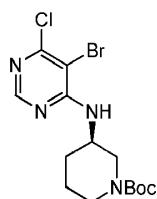
Esquema 17



Ejemplo 18



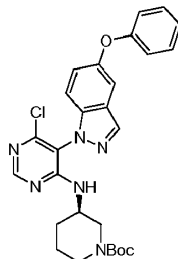
5 Síntesis del compuesto 18-2



A una mezcla del compuesto **18-1-1** (1 g, 5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIPA (1,29 g, 10 mmol) y el compuesto **2-1** (1,13 g, 5 mmol) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 1 h, seguido de evaporación. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto **18-2** (1 g, Rendimiento 78%).

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,39 (sa, 9H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 4,11 (d, $J=2,65$ Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 8,234-8,230 (m, 1H).

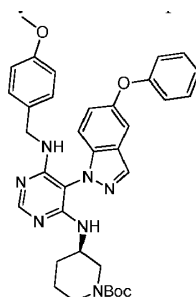
Síntesis del compuesto 18-3



- 5 A una mezcla de los compuestos **18-2** (2 g, 5,256 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió el compuesto **18-2-1** (1 g, 4,86 mmol), Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,72 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,34 g, 0,486 mmol) a r.t., y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 h, seguido de evaporación hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **18-3** (1 g, Rendimiento 31%).

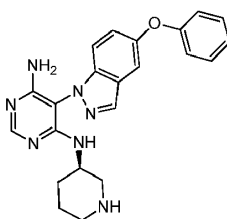
LCMS (ESI) m/z: 298 (M+1)

Síntesis del compuesto 18-4



- 10 A una mezcla del compuesto **18-3** (1,3 g, 2,5 mmol) en DMF (10 mL), se añadió metoxibencilamina (0,69 g, 5 mmol) y t-butoxido de potasio (0,56 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 10 h, seguido de enfriamiento hasta r.t., después de lo cual se añadieron 40 mL de agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **18-4** (0,8 g, Rendimiento 53%).
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,40 (sa, 9H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,84 (sa, 3H), 2,97-3,18 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,91 (sa, 2H), 4,39 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 6,76-6,86 (m, 3H), 7,01 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,28$ Hz, 3H), 7,34 (t, $J=8,03$ Hz, 4H), 7,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

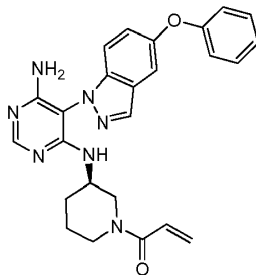
Síntesis del compuesto 18-5



- 20 La mezcla del compuesto **18-4** (0,4 g, 0,64 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 60°C durante 4 h y después se enfrió y se concentró para dar un producto crudo **18-5** (0,2 g, Rendimiento 78%).

LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1)

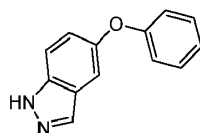
Síntesis del compuesto 18-6



A una solución del compuesto **18-5** (300 mg, 0,7 mmol) en DCM (10 mL), se añadió ácido acrílico (60 mg, 0,7 mmol), DIPA (540 mg, 4,2 mmol) y HATU (0,27 g, 7 mmol), y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 1 h, seguido de concentración para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **18-6** (12,9 mg, Rendimiento 4%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,68 (s, 2H), 7,34-7,53 (m, 3H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 6,61-6,88 (m, 2H), 6,05-6,25 (m, 1H), 5,51-5,57 (m, 2H), 4,15-4,27 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 1,82-2,19 (m, 3H), 1,58-1,75 (m, 1H), 1,31 (s, 1H).

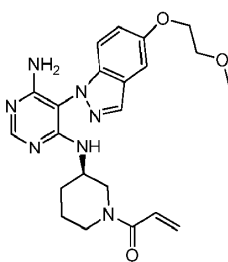
Síntesis del compuesto 18-2-1



A una solución del compuesto **18-2-1A** (10 g, 53 mmol) en DMF (50 mL) se añadió fenol (5 g, 53 mmol), CuCl (2,5 g, 26,5 mmol), el compuesto **18-2-1B** (5 g, 26,5 mmol) y Cs_2CO_3 (30 g, 106 mmol) y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 8 h, después de lo cual se añadieron 40 mL de agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 10/1 a 511 de PE/EtOAc para dar el compuesto **18-2-1** (0,5 g, Rendimiento 5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,89 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,31 (d, $J=7,53$ Hz, 3H), 7,48-7,54 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

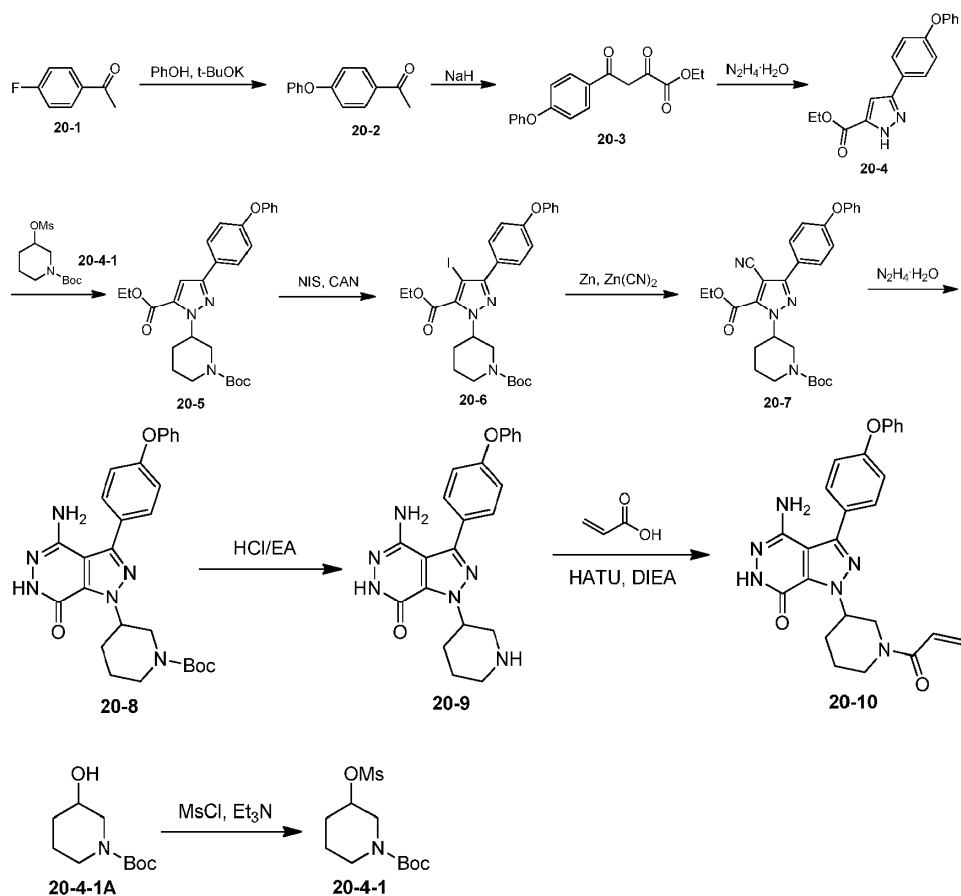
Ejemplo 19



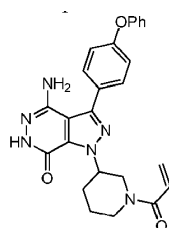
En el Ejemplo 19, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 18.

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,31 (s, 1H), 1,58-1,75 (m, 1H), 1,82-2,19 (m, 4H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 5,61 (d, $J=10,29$ Hz, 1H), 6,05-6,25 (m, 1H), 6,61-6,88 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 7,34-7,53 (m, 4H), 7,68 (s, 2H).

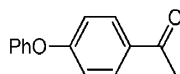
Esquema 18



Ejemplo 20



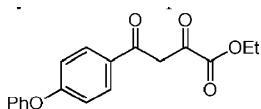
5 Síntesis del compuesto 20-2



A una mezcla del compuesto **20-4** (150 g, 1,087 mmol) y fenol (153,2 g, 1,63 mmol) en DMF (1500 mL), se añadió en porciones t-butoxido de potasio (243 g, 2,17 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 14 h después de lo cual se añadieron 100 mL de agua y la mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (500 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-2** (171 g, Rendimiento 74,4%) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,96-7,94 (d, 2H), 7,43-7,39 (t, 2H), 7,23-7,19 (t, 1H), 7,09-7,07 (d, 2H), 7,02-7,00 (d, 2H), 2,58 (s, 3H).

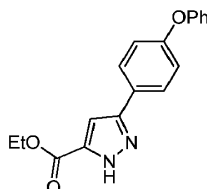
Síntesis del compuesto 20-3



A una mezcla del compuesto **20-2** (150 g, 0,707 mmol) y oxalato de dietilo (258 g, 1,767 mmol) en tolueno (2000 mL), se añadió en porciones NaH (50 g, 1,25 mol) a 85°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min, seguido de ajuste a pH 5 con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc (1000 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-3** (135 g, Rendimiento 60%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,00-7,98 (d, 2H), 7,44-7,40 (d, 2H), 7,25-7,21 (t, 1H), 7,10-7,03 (m, 4H), 4,43-4,38 (m, 2H), 1,43-1,40 (t, 3H).

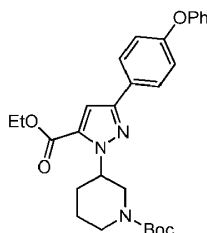
Síntesis del compuesto 20-4



El compuesto **20-3** (100 g, 320,5 mmol) se disolvió en 200 mL de HOAc y EtOH (200 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 h, después de lo cual se añadió N₂H₄·H₂O (48 g, 961,5 mmol) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 0,5 h, seguido de lavado con 1000 mL de agua y se extrajo con DCM (1000 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **20-4** (75 g, Rendimiento 76,5%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,74-7,71 (d, 2H), 7,39-7,35 (t, 2H), 7,16-7,12 (t, 1H), 7,07-7,05 (t, 5H), 4,44-4,39 (m, 2H), 1,43-1,39 (t, 3H).

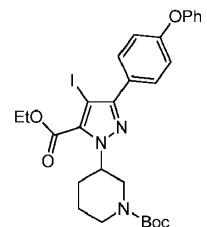
Síntesis del compuesto 20-5



A una mezcla del compuesto **20-4** (70 g, 0,227 mol) y el compuesto **20-4-1** (123,9 g, 0,454 mol) en DMF (700 mL) se añadió DBU (69 g, 0,454 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 14 h, después se ajustó a pH 5 con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc (1000 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-5** (15 g, Rendimiento 13,5%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,78 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,01-7,16 (m, 5H), 5,12-5,23 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,37 (t, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 13H).

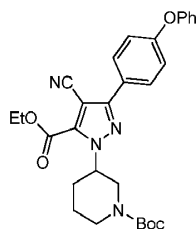
Síntesis del compuesto 20-6



El compuesto **20-5** (3,6 g, 7,32 mmol), NIS (3,3 g, 14,64 mmol) y CAN (161 mg, 0,732 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (72 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 h, seguido de lavado con 100 mL agua y se extrajo con EtOAc (60 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-6** (2,2 g, Rendimiento 49%) como un aceite marrón.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,74 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 5,01-5,10 (m, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,38-1,53 (m, 12H).

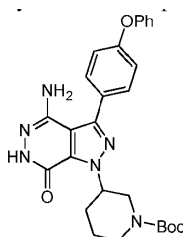
Síntesis del compuesto 20-7



A una solución del compuesto **20-6** (2,5 g, 4,05 mmol), zinc en polvo (526,5 mg, 8,1 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (947,7 mg, 8,1 mmol) en DMF (25 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (296,5 mg, 0,405 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (370,5 mg, 0,405 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 14 h, seguido del lavado con 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-7** (0,74 g, Rendimiento 37%) como un sólido blanco.

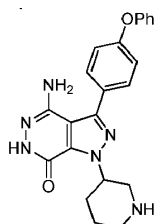
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,97 (d, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,04-7,12 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 4,50 (q, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,38 (t, 1H), 2,87 (t, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,39-1,53 (m, 12H).

Síntesis del compuesto 20-8



La mezcla del compuesto **20-7** (1,5 g, 2,9 mmol) en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 mL) se agitó a 120°C durante 1 h, y la mezcla de reacción se lavó con 20 mL de agua y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **20-8** (1,4 g, Rendimiento 96,5%) como un sólido blanco.

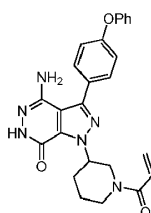
Síntesis del compuesto 20-9



A una solución del compuesto **20-8** (1,3 g, 2,59 mmol) en DCM (1 mL), se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 mL, 4 M) y la solución de reacción se agitó a 18°C durante 2 h, seguido de filtración. La torta del filtro se lavó con EtOAc y se secó en un horno al vacío para dar el compuesto **20-9** (1 g, Rendimiento 88,5%) como un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 11,88 (s, 1H), 9,46-9,54 (m, 1H), 9,26-9,27 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,06-7,24 (m, 5H), 5,69-5,79 (m, 1H), 5,059 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,02-2,22 (m, 2H), 1,77-1,97 (m, 2H).

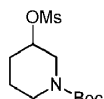
Síntesis del compuesto 20-10



A una solución del compuesto **20-9** (1,2 g, 2,74 mmol) y HATU (1,15 g, 3 mmol) en DCM (15 mL), se añadió DIEA (2,1 g, 16,4 mmol) y después se purgó con nitrógeno. Después se añadió ácido acrílico (216 mg, 3 mmol) y la solución resultante se agitó a 18°C durante 1,5 h, después se lavó con 30 mL de agua y se extrajo con DCM (30 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **20-10** (392 mg, Rendimiento 35%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 11,79 (s, 1H), 7,66-7,68 (d, 2H), 7,43-7,41 (t, 2H), 7,21-7,19 (t, 1H), 7,14-7,10 (t, 3H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,09-6,05 (t, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,20-4,36 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,17 (d, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,94 (d, 1H), 1,54 (s, 1H).

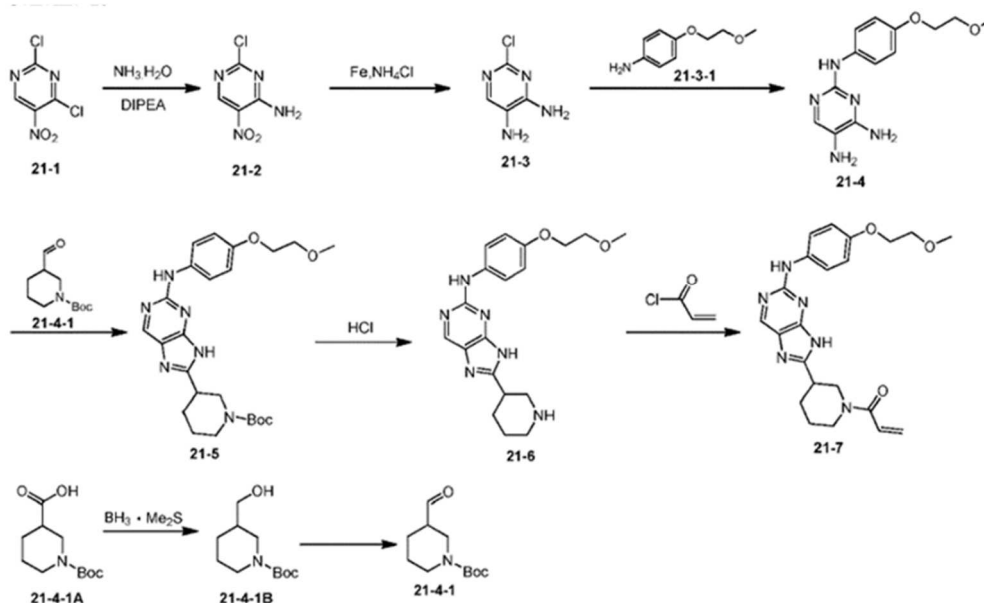
Síntesis del compuesto 20-4-1



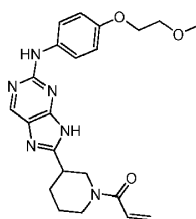
A una mezcla del compuesto **20-4-1A** (200 g, 0,995 mol) y TEA (120,23 g, 1,19 mol) en DCM (700 mL), se añadió en porciones cloruro de metilsulfonilo (125,24 g, 1,09 mol), y la mezcla de reacción se agitó a 18°C durante 1 h, seguido por lavado con agua (1500 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (500 mL x 3), y después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **20-4-1** (211 g, Rendimiento 85%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,72 (s, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,76-2,02 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

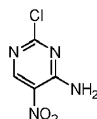
Esquema 19



Ejemplo 21



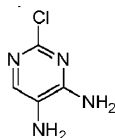
Síntesis del compuesto 21-2



A una solución de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (aq., 24 mL) y DIPEA (37,2 mL) en DCM (400 mL) se añadió gota a gota una solución del compuesto **5-1** (30 g, 15436 mmol) en DCM a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, seguido de filtración. La torta del filtro se secó para dar el compuesto **21-2** (25 g, Rendimiento 92,6%) como un sólido amarillo.

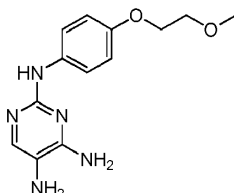
LCMS (ESI) m/z: 175,0 (M+1)

5 Síntesis del compuesto 21-3



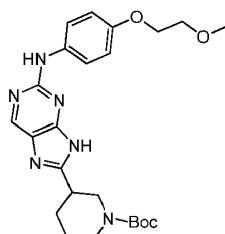
10 A una solución del compuesto **21-2** (20 g, 114,6 mmol) en EtOH/H₂O (4/1, 400 mL) se añadió hierro en polvo (64 g, 1146 mmol) y NH_4Cl (aq., 62 g, 1146 mmol), la solución de reacción se agitó a 100°C durante 4 h, seguido de filtración. La torta del filtro se lavó con MeOH (10 mL x 3) y el filtrado se concentró para dar el compuesto **21-3** (9 g, Rendimiento 54,5%) como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 21-4



15 El compuesto **21-3** (4 g, 27,6 mmol) y el compuesto **21-3-1** (5,2 g, 31,2 mmol) se disolvieron en HCl/*i*-PrOH (2 mL/40 mL), y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 14 h, seguido de ajuste a pH 9 con Na_2CO_3 (aq.) y se extrajo con DCM (50 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **21-4** (1,1 g, Rendimiento 14,7%) como un sólido negro.

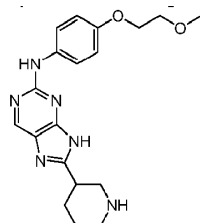
Síntesis del compuesto 21-5



20 La solución del compuesto **21-4** (394 mg, 1,9 mmol) en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (6 mL, % en peso = 16 %) se agitó a 25°C durante 0,5 h y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo resultante y el compuesto **5-4-1** (350 mg, 1,27 mmol) se disolvieron en 5 mL de DMF y se agitaron a 110°C durante 7 h. La solución de reacción se lavó con 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **21-5** (400 mg, Rendimiento 67%) como un aceite negro.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,697 (s, 1H), 7,52-7,50 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,92-6,90 (d, 2H), 4,13-4,11 (t, 2H), 3,78-3,75 (t, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,58-1,49 (d, 11H), 1,27 (s, 1H).

Síntesis del compuesto 21-6

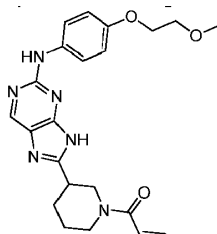


30 A una solución del compuesto **21-5** (400 mg, 0,853 mmol) en DCM (5 mL) se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 mL, 4 M) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 14 h, seguido de ajuste a pH 9 con NaHCO_3 (aq.) y se

extrajo con EtOAc (5 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **21-6** (170 mg, Rendimiento 54%) como un sólido marrón.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, 2H), 4,14-4,11 (t, 2H), 3,77-3,75 (t, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,28-3,25 (d, 2H), 3,13-3,11 (d, 2H), 2,82-2,81 (d, 1H), 2,04-1,69 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 3H).

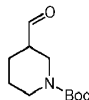
Síntesis del compuesto 21-7



A una solución del compuesto **21-6** (60 mg, 0,162 mmol) y TEA (49,2 mg, 0,486 mmol) en THF (3 mL) se añadió gota a gota cloruro de acrililo (21,87 mg, 0,243 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 2 h, seguido de lavado con 10 mL de agua y se extrajo con DCM (5 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **21-7** (7,2 mg, Rendimiento 10,6%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,566 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, 2H), 6,91-6,89 (d, 2H), 6,84-6,77 (d, 1H), 6,23-6,19 (d, 1H), 5,77-5,75 (d, 1H), 4,50-4,47 (d, 1H), 4,40-4,36 (d, 1H), 4,14-4,09 (d, 3H), 3,75-3,73 (d, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,11-3,08 (d, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,01-1,93 (d, 2H), 1,65-1,62 (d, 1H).

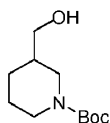
Síntesis del compuesto 21-4-1B



A una solución del compuesto **21-4-1A** (1,5 g, 6,73 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota C₄H₈O·BH₃ (3,4 mL, 33,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 26°C durante 3 h y después se paró con MeOH (50 mL), se concentró para dar el compuesto **21-4-1B** (1,3 g, Rendimiento 93%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,73 (s, 2H), 3,49-3,51 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,79-1,76 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (s, 10H), 1,30 (s, 1H).

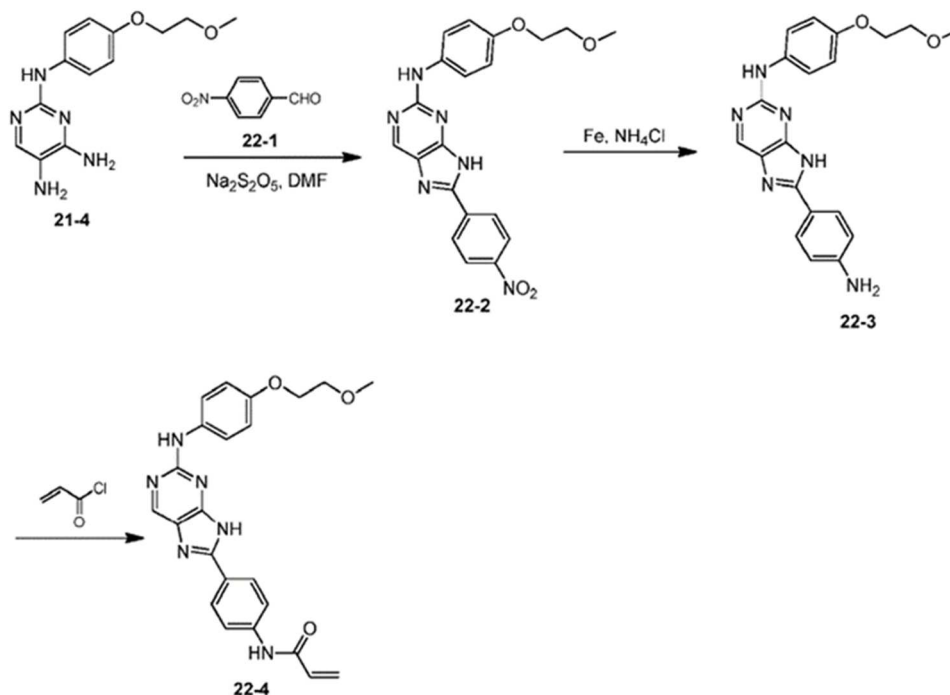
Síntesis del compuesto 21-4-1



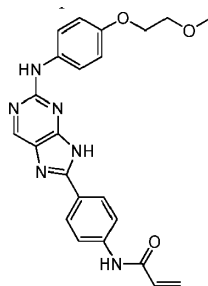
A una solución del compuesto **21-4-1B** (1 g, 4,8 mmol) en DCM (20 mL), se añadió en porciones el oxidante de Dess-Martin (6,1 g, 14,4 mmol) y la solución resultante se agitó a 25°C durante 14 h, y después se paró con sulfito de sodio saturado (Na₂SO₃) (aq., 20 mL), se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ (aq.) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **21-4-1** (850 mg, Rendimiento 85,5%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,702 (s, 1H), 3,94-3,91 (d, 1H), 3,66-3,63 (d, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,96-1,95 (d, 1H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 10H).

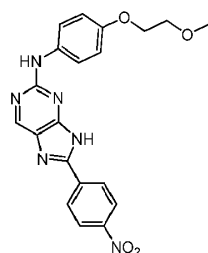
Esquema 20



Ejemplo 22



Síntesis del compuesto 22-2



5

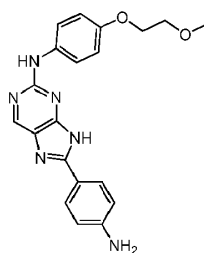
10

A una solución del compuesto **21-4** (500 mg, 3,3 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (2 mL, % en peso = 16 %) a r.t., la solución de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió EtOH durante la agitación. La solución de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un intermedio blanco (640 mg, 75,8 mmol). El intermedio se añadió a una solución del compuesto **22-1** (400 mg, 1,45 mmol) en DMF (4 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 10 h, seguido de dilución con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL x 5), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **22-2** (480 mg, Rendimiento 81,3%) como un aceite amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,630 (s, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01-7,99 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,48-7,45 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,92-6,90 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 4,12-4,10 (t, 2H), 3,76-3,74 (t, 2H), 3,45 (s, 3H).

15

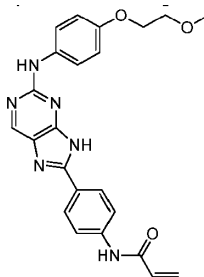
Síntesis del compuesto 22-3



A una solución del compuesto **22-2** (480 mg, 1,18 mmol) en EtOH/H₂O (24 mL, v/v=5/1) se añadió hierro en polvo (662 mg, 11,8 mmol) y NH₄Cl (aq., 626 mg, 11,8 mmol) y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 4 h, seguido de filtración. El filtrado se concentró y el concentrado se disolvió en 10 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **22-3** (300 mg, Rendimiento 67,4%) como un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 12,88 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,65-6,63 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 3H).

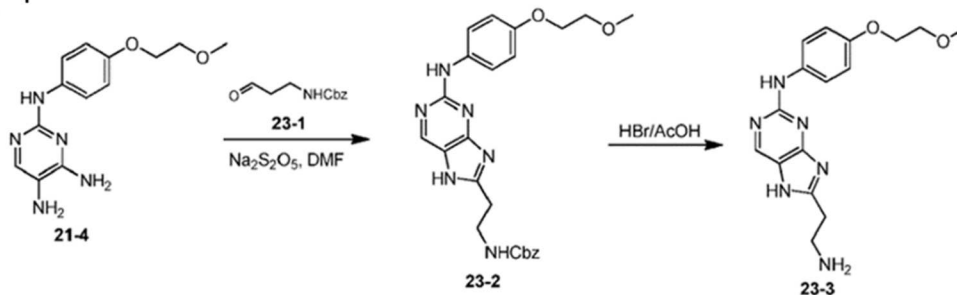
Síntesis del compuesto 22-4



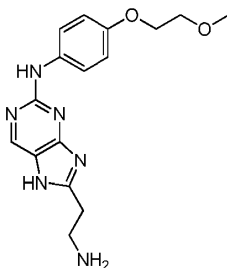
A una solución del compuesto **22-3** (100 mg, 0,26 mmol) y TEA (107 mg, 1,06 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota el compuesto **22-3-1** (48 mg, 0,53 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 6 h. Después, se añadieron 10 mL de agua a la solución de reacción, seguido de extracción con EtOAc (5 mL x 3) y lavado con salmuera saturada (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **22-4** (24,3 mg, Rendimiento 21,2%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 10,39 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,84-7,82 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,71-7,69 (d, 2H, J=9,2 Hz), 6,91-6,88 (d, 2H, J=9,2 Hz), 6,466-6,441 (m, 1H), 6,32-6,28 (d, 1H, J=16,8 Hz), 5,82-5,79 (d, 1H, J=10 Hz), 4,07-4,04 (t, 2H), 3,66-3,64 (t, 2H), 3,35-3,33 (s, 3H).

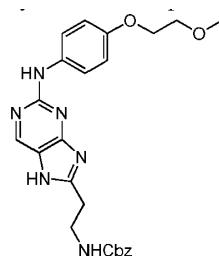
Esquema 21



Ejemplo 23



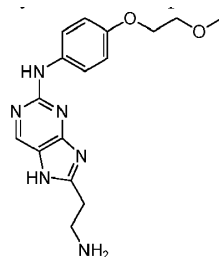
Síntesis del compuesto 23-2



- 5 A una solución del compuesto **23-1** (2 g, 9,7 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió Na₂S₂O₅ (10 mL, % en peso = 16 %) a r.t., la solución de reacción se agitó durante 1 h y se añadió EtOH (50 mL) durante la agitación. La solución de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un intermedio blanco. El intermedio se añadió a una mezcla del compuesto **21-4** (500 mg, 1,82 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 2,5 h, seguido de dilución con DCM (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL x 5), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **23-2** (300 mg, Rendimiento 35,7%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 463,3 (M+1)

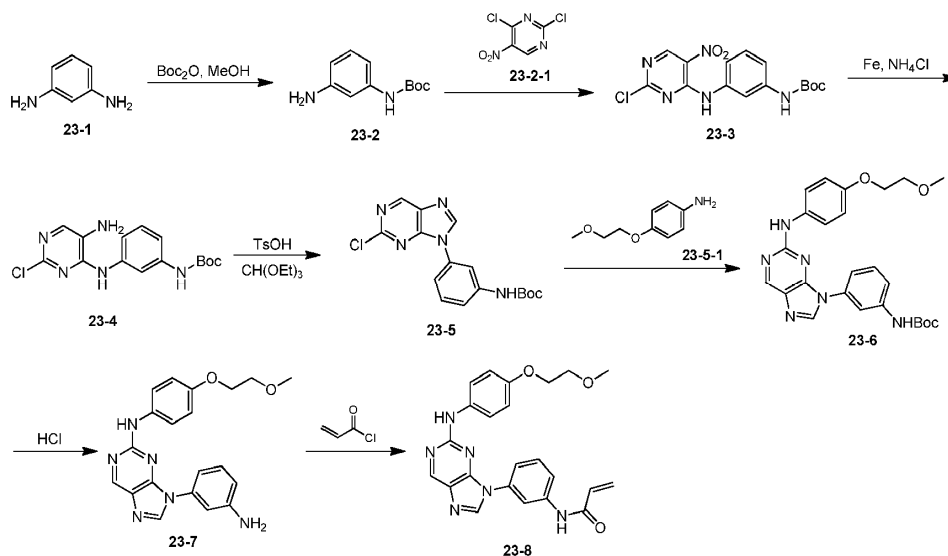
Síntesis del compuesto 23-3



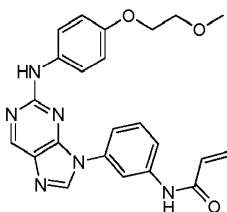
- 15 La mezcla del compuesto **23-2** (300 mg, 0,65 mmol) en HBr/AcOH (3 mL/2 mL) se agitó a r.t. durante 1 h, seguido de concentración para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **23-3** (8,8 mg, Rendimiento 4,1 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, 2H), 7,05-7,03 (d, 2H), 4,16-4,14 (t, 2H), 3,77-3,75 (t, 2H), 3,54-3,51 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,34 (d, 2H).

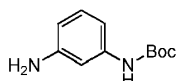
Esquema 22



Ejemplo 24



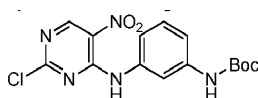
5 Síntesis del compuesto 24-2



A una mezcla del compuesto **24-1** (10 g, 92,59 mmol) en MeOH que se enfrió hasta -10°C , se añadió lentamente Boc_2O (11,1 g, 50,93 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h mientras permanecía a -10°C durante la agitación, seguido de concentración para dar un residuo que se purificó por cromatografía para dar el compuesto **24-2** (7,4 g, Rendimiento 38,44%) como un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,95 (s, 1H), 6,83-6,77 (t, 2H), 6,51-6,49 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6,15-6,12 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 4,93 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

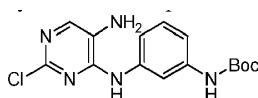
Síntesis del compuesto 24-3



A una mezcla del compuesto **24-2** (3,9 g, 20,24 mmol) en DCM (50 mL) que se enfrió a 0°C , se añadió DMAP (2,47 g, 20,24 mmol) y el compuesto **24-2-1** (4 g, 19,23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. El residuo se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **24-3** (2,5 g, Rendimiento 33,8%) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 10,38 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

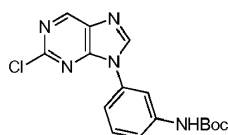
Síntesis del compuesto 24-4



A una solución del compuesto **24-3** (2,5 g, 6,85 mmol) en EtOH/H₂O (50 mL, v/v=5/1) se añadió hierro en polvo (3,83 g, 68,49 mmol) y NH₄Cl (3,63 g, 68,49 mmol) y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 3 h, seguido de filtración. La torta del filtro se lavó con DCM (20 mL x 3) y las fases orgánicas se combinaron y concentraron para dar un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL), se lavó con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto **24-4** (2,17 g, Rendimiento 95%) como un sólido negro.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,76-7,50 (q, 2H), 7,19-7,07 (d, 1H), 5,40 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

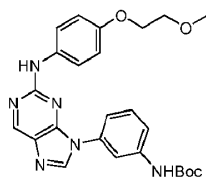
Síntesis del compuesto 24-5



La mezcla del compuesto **24-4** (2,17 g, 6,48 mmol), TsOH (3,69 g, 19,43 mmol) y ortoformiato de trietilo (30 mL) se dejó reaccionar a 100°C durante 3 h y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en 50 mL de agua y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **24-5** (2,17 g, Rendimiento 97%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,40 (q, 1H), 7,38-7,27 (t, 1H), 1,54 (s, 9H).

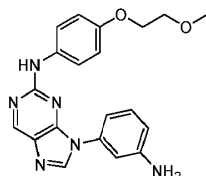
Síntesis del compuesto 24-6



A una mezcla del compuesto **24-5** (800 mg, 2,32 mmol), el compuesto **21-3-1** (387 mg, 2,23 mmol) y Cs₂CO₃ (1,51 g, 4,64 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (212 mg, 0,23 mmol) y Xantphos (110 mg, 0,23 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h, después de lo cual se añadieron 30 mL de agua y la mezcla de reacción resultante se extrajo con DCM (30 mL x 6). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía para dar el compuesto **24-6** (340 mg, Rendimiento 30,7%) como un sólido marrón.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,46-7,44 (q, 2H), 7,34-7,32 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,93-6,91 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,68 (s, 1H), 4,13-4,11 (q, 2H), 3,76-3,74 (q, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

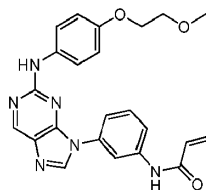
Síntesis del compuesto 24-7



La mezcla del compuesto **24-6** (340 mg, 0,71 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (20 mL, 4 M) se agitó a r.t. durante 1 h, y después se concentró para dar el compuesto **24-7** (260 mg, Rendimiento 96,65%) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 298 (M+1)

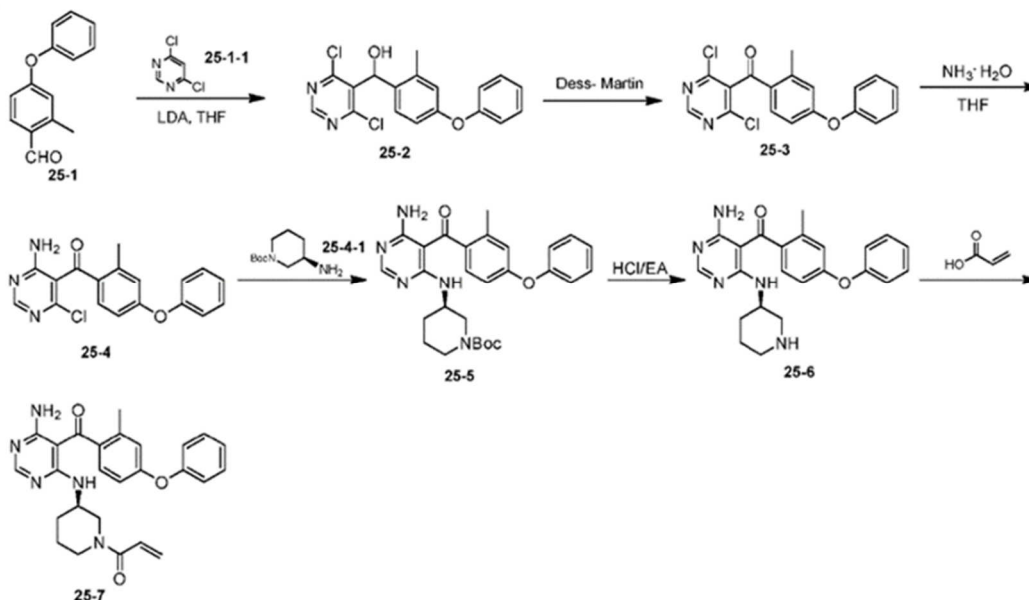
Síntesis del compuesto 24-8



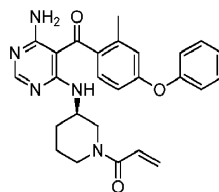
A una mezcla del compuesto **24-7** (100 mg, 0,26 mmol) y TEA (134 mg, 1,33 mmol) en THF (3 mL) se añadió gota a gota el compuesto **21-6-1** (72 mg, 0,79 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se extrajo con DCM (5 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **24-8** (50 mg, Rendimiento 43,85%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,83 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 6H), 6,91-6,89 (d, 2H, *J*=9,2 Hz), 6,53-6,48 (d, 1H, *J*=16,8 Hz), 6,35-6,28 (m, 1H), 5,87-5,84 (d, 1H, *J*=10,4 Hz), 4,11-4,09 (q, 2H), 3,76-3,74 (q, 2H), 3,49-3,46 (d, 3H, *J*=13,6 Hz).

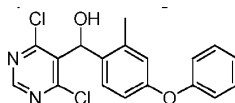
Esquema 23



Ejemplo 25



Síntesis del compuesto 25-2

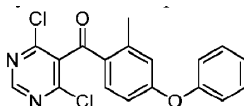


A una solución del compuesto **25-1-1** (1,47 g, 9,86 mmol) en THF (23 mL) se añadió gota a gota LDA (4,9 mL, 9,86 mmol, 2 M) en atmósfera de nitrógeno de -100°C a -90°C (baño de amoníaco líquido y EtOH), y la solución de reacción se agitó durante 1,5 horas mientras permanecía a dicha temperatura. A esta solución, se añadió una solución del compuesto **25-1** (2,3 g, 10,85 mmol) en THF (7,5 mL) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h de -100°C a -90°C. El análisis por TLC (PE: EtOAc=3:1) indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se calentó de -20°C a -10°C, se paró con NH₄Cl saturado (aq.) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). La

fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para dar el compuesto del título (0,8 g, 14 %) como un aceite.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 8,69-8,68 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

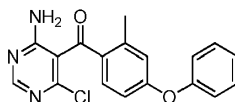
5 Síntesis del compuesto 25-3



La mezcla del compuesto **25-2** (90 mg, 0,249 mmol) y Periodinano de Dess-Martin (127,06 mg, 0,299 mmol) en DCM (2 mL) se dejó reaccionar a 24°C durante 2,5 h, y la mezcla de reacción se paró con Na_2SO_3 (aq., 2 mL×3) y Na_2CO_3 (aq., 2 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (80 mg) como un aceite amarillo.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 8,871 (s, 1H), 7,449-7,410 (t, 2H, $J=15,6$ Hz), 7,307-7,285 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,270-7,248 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,117-7,098 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 6,940 (s, 1H), 6,784-6,778 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 2,71 (s, 3H).

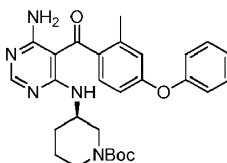
Síntesis del compuesto 25-4



La mezcla del compuesto **25-3** (80 mg, 0,223 mmol) y $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (625,6 mg, 4,47 mmol) en THF (2 mL) se dejó reaccionar durante 0,5 h en microondas a 80°C y después se concentró para dar el compuesto del título (70 mg, 92 %) como un sólido amarillo.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 8,292 (s, 1H), 7,525-7,444 (m, 4H), 7,132-7,113 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 6,968-6,963 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,836-6,814 (t, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,750 (s, 1H), 2,552 (s, 3H).

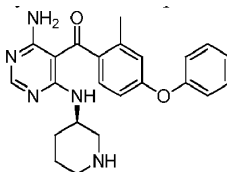
20 Síntesis del compuesto 25-5



La mezcla del compuesto **25-4** (70 mg, 0,21 mmol), el compuesto **25-4-1** (49,5 mg, 0,24 mmol) y DIPA (53,2 mg, 0,41 mmol) en isopropanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 20 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE 10 %-50 %) para dar el compuesto del título (70 mg, 67,5 %) como un sólido amarillo.

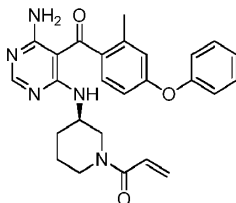
LCMS (ESI) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}$)

Síntesis del compuesto 25-6



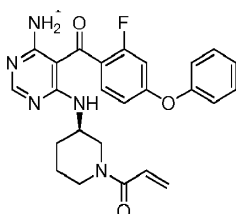
La solución del compuesto **25-5** (60 mg, 0,12 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (2 mL, 4 M) se dejó reaccionar a r.t. durante 2 h y después se concentró para dar el compuesto del título (48 mg, 100 %) como un sólido amarillo.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 8,090 (s, 1H), 7,416-7,376 (t, 2H, $J=19,6$ Hz), 7,298 (s, 1H), 7,208-7,171 (t, 1H, $J=14,8$ Hz), 7,066-7,046 (d, 2H, $J=8$ Hz), 6,909-6,887 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 5,878 (br, 2H), 4,181-4,163 (m, 1H), 3,566-3,554 (m, 2H), 3,094-3,065 (d, 1H, $J=11,6$ Hz), 2,805 (m, 1H), 2,691 (m, 1H), 2,536-2,468 (m, 2H), 2,318 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 25-7

La mezcla del compuesto **1-6** (48 mg, 0,12 mmol), ácido acrílico (9,4 mg, 0,13 mmol), HATU (91,7 mg, 0,24 mmol) y DIEA (46,1 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 mL) se dejó reaccionar a r.t. durante 8 h y después la reacción se paró con agua (2 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3,1 mg, 5,5%) como un sólido amarillo.

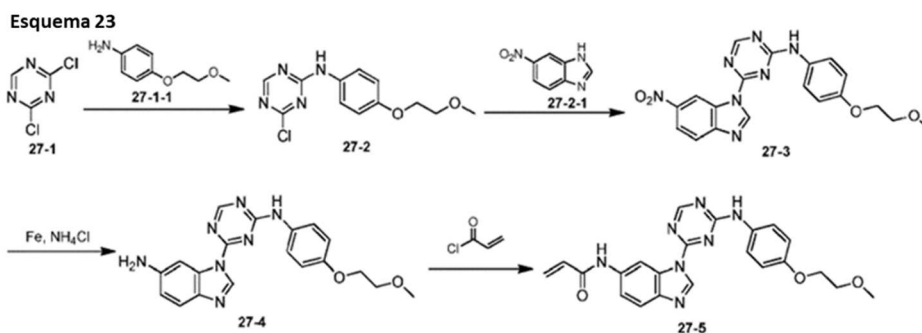
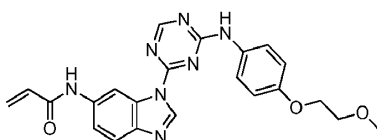
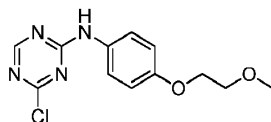
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 8,123 (s, 1H), 7,425-7,385 (t, 2H, J=16 Hz), 7,237-7,184 (m, 1H), 7,075-7,056 (d, 2H, J=7,6 Hz), 6,909-6,888 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,292-6,250 (t, 1H, J=16,8 Hz), 6,246 (d, 1H), 5,834 (m, 2H), 5,658 (m, 1H), 4,166 (m, 1H), 3,938-3,913 (m, 1H), 3,811 (m, 1H), 3,411-3,329 (m, 3H), 2,292 (s, 3H), 1,992 (br, 2H).

Ejemplo 26

En el Ejemplo 26, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 25.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 8,114 (s, 1H), 8,09-8,07 (t, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,19-7,15 (t, 1H, J=16 Hz), 6,95-6,92 (m, 3H), 6,62-6,59 (dd, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 6,27-6,23 (d, 1H, J=16 Hz), 4,14-4,13 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,93-1,97 (m, 1H).

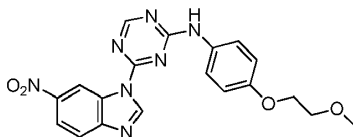
LCMS: m/z 462 (M+H⁺)

**Ejemplo 27****Síntesis del compuesto 27-2**

A una solución del compuesto **27-1** en DMF (50 mL) se añadió gota a gota DIPEA (4,55 g, 35,23 mmol) y el compuesto **27-1-1** (5 g, 30,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se dejó reaccionar a

0°C durante 0,5 h, seguido de calentamiento a r.t. y se dejó reaccionar durante otra 1 h. La solución de reacción resultante se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (de 3 % a 8 % de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título (360 mg, 26,3 %) como un sólido blanco.

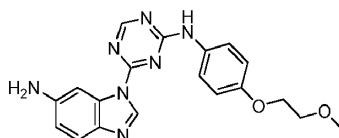
5 Síntesis del compuesto 27-3



10 A una solución del compuesto **27-2** (200 mg, 0,714 mmol), el compuesto **27-2-1** (116,4 mg, 0,714 mmol) y Cs₂CO₃ (349,3 mg, 1,07 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (65,3 mg, 0,071 mmol) y Xantphos (34 mg, 0,071 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se dejó reaccionar en microondas a 90°C durante 1 h, seguido de extracción con agua (3 mL) y DCM (5 mL x 3). La fase orgánica se concentró y el residuo se recrystalizó con PE (5 mL) para dar el compuesto del título (180 mg, 62 %) como un sólido de color verde claro.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 10,587 (s, 1H), 9,333 (s, 1H), 8,806 (s, 1H), 8,264-8,242 (d, 1H), 8,009-7,987 (d, 1H), 7,594-7,574 (d, 2H), 7,057-6,981 (m, 2H), 4,133 (s, 2H), 3,694 (s, 2H), 3,35-3,25 (s, 3H).

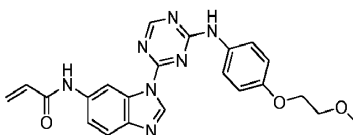
Síntesis del compuesto 27-4



15
20 A una solución del compuesto **27-3** (160 mg, 0,393 mmol) en EtOH/agua (5 mL), se añadió hierro en polvo (220 mg, 3,93 mmol) y NH₄Cl (210,3 mg, 3,93 mmol) y la solución de reacción se calentó a 80°C durante 2 h, seguido de filtración. El filtrado se concentró y el residuo se lavó con agua (3 mL), se extrajo con DCM/MeOH (3 mL x 2, v/v = 10/1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (150 mg, 100 %) como un sólido verde.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 8,896-8,783 (d, 1H), 8,612 (s, 1H), 7,558-7,387 (t, 4H), 7,011 (s, 2H), 6,721 (s, 1H), 4,184 (s, 2H), 3,793 (s, 2H), 3,483 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 27-5

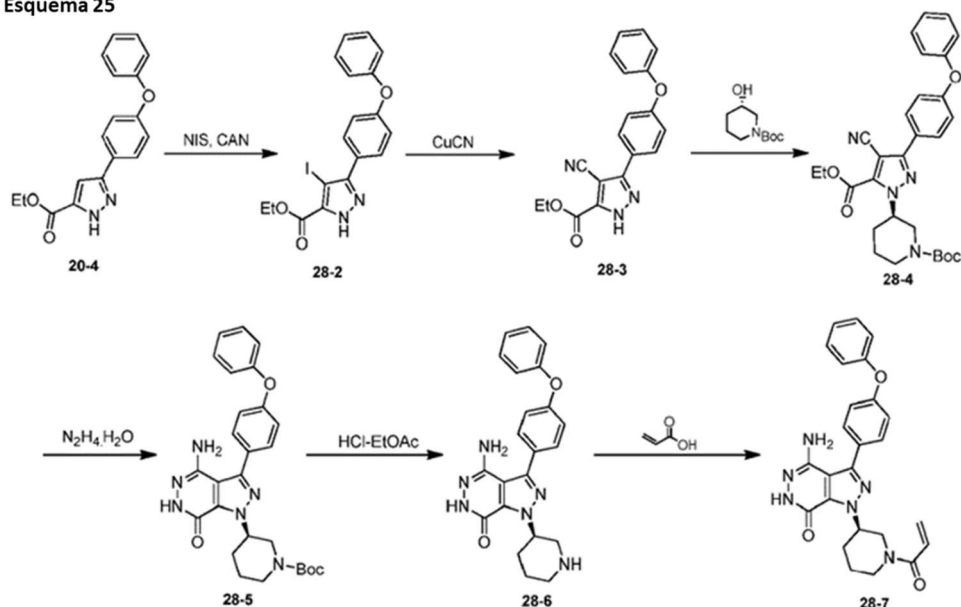


25 A una solución del compuesto **27-4** (150 mg, 0,4 mmol) en THF (3 mL), se añadió TEA (121,2 mg, 1,2 mmol) y cloruro de acrilóilo (54,8 mg, 0,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 1,5 h, seguido de lavado con agua (3 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (5 mL x 2, v/v = 10/1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,62 mg, 0,87%) como un sólido blanco.

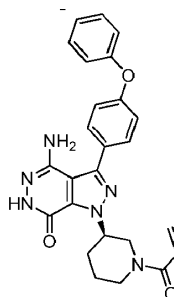
30 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 10,453 (s, 1H), 10,358-10,319 (d, 1H), 8,925 (s, 1H), 8,848-8,783 (d, 1H), 7,733-7,711 (d, 1H), 7,610 (s, 2H), 7,014-6,994 (d, 2H), 6,538-6,471 (m, 1H), 6,323-6,281 (d, 1H), 5,793-5,751 (t, 1H), 4,084 (s, 2H), 3,674-3,652 (t, 2H), 3,35-3,25 (s, 3H).

LCMS: m/z 432 (M+H⁺)

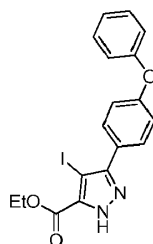
Esquema 25



Ejemplo 28



Síntesis del compuesto 28-2



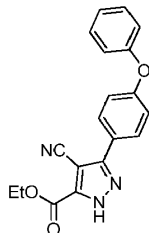
5

La mezcla del compuesto **28-1** (25,0 g, 81,2 mmol), NIS (18,3 g, 81,2 mmol) y CAN (6,7 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se dejó reaccionar en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (30 mL) a la solución de reacción y la solución de reacción resultante se extrajo con EtOAc (1000 mL) dos veces. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se lavó con DCM para dar el compuesto del título (25,0 g, 71 %) como un sólido blanco.

10

^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 11,57 (br, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 4H), 4,45-4,40 (q, 2H), 1,43-1,40 (t, 3H).

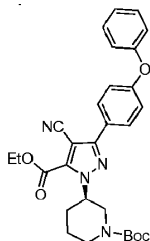
Síntesis del compuesto 28-3



A una solución del compuesto **28-2** (2,17 g, 5,0 mmol) y cianuro cuproso (CuCN) (0,9 g, 10 mmol) en DMF (22 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (366 mg, 0,5 mmol) y Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se agitó a 100°C O/N. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t.. Se añadió agua a la solución y la solución resultante se extrajo dos veces con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=1:1) para dar el compuesto del título (1,48 g, 89 %) como un aceite.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 7,93-7,91 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 4H), 4,51-4,45 (q, 2H), 1,47-1,43 (t, 3H).

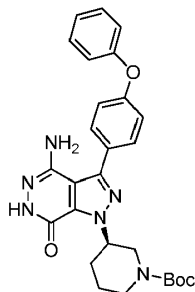
Síntesis del compuesto 28-4



A una solución del compuesto **28-3** (0,72 g, 2,16 mmol) y trifenilfosfina (PPh₃) (0,57 g, 2,16 mmol) en THF anhidro (6 mL) se añadió gota a gota DIAD (0,44 g, 0,64 mmol) y (S)-1-BOC-3-hidroxipiper (0,36 g, 1,80 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó O/N. El análisis por TLC (PE:EtOAc=5:1) indicó que la reacción se había completado. A esta solución se le añadió gota a gota NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (de 20:1 a 10:1 de PE:EtOAc) para dar el compuesto del título (0,65 g, 59 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 7,99-7,97 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 4H), 5,22-5,21 (m, 1H), 4,54-4,49 (q, 2H), 4,35-4,09 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 12H).

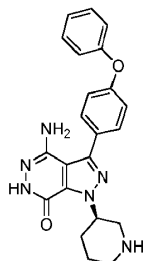
Síntesis del compuesto 28-5



La solución del compuesto **28-4** (340,4 mg, 0,66 mmol) en N₂H₄·H₂O (85 %, 6,0 mL) se calentó y se sometió a reflujo durante 1,5 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL) a esta solución y la solución resultante se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 20 mL) dos veces. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (300 mg, 93 %) como un sólido blanco.

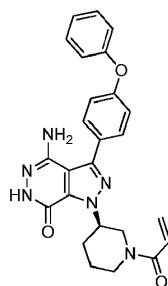
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 10,61 (br, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 4H), 5,44-5,37 (m, 1H), 5,05 (br, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 28-6



5 A una solución del compuesto **28-5** (300 mg, 0,60 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió gota a gota una solución de HCl en EtOAc (6 mL, 4 M) en un baño de hielo, y después la solución de reacción se agitó a r.t.. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (263,1 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 28-7

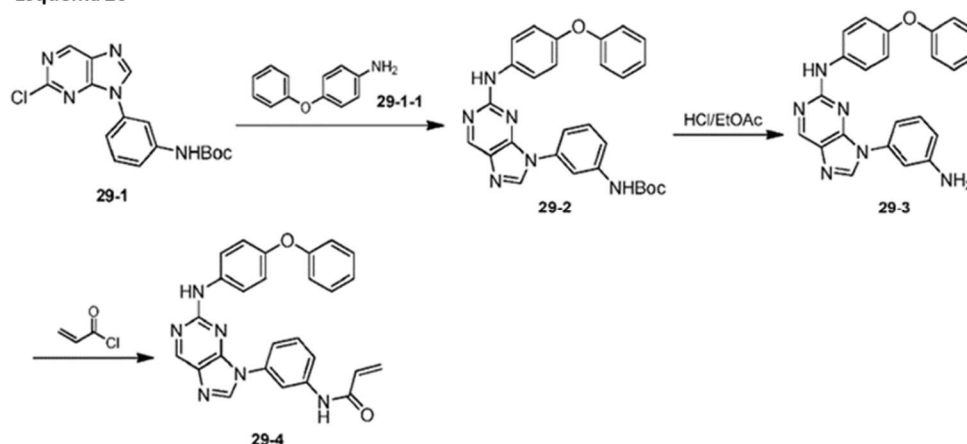


10 La solución del compuesto **28-6** (142,4 mg, 0,32 mmol), el compuesto **25-6-1** (25,8 mg, 0,352 mmol), DIPEA (168 mg, 1,30 mmol) y HATU (138 mg, 0,352 mmol) en DCM (7,2 mL) se dejó reaccionar en atmósfera de nitrógeno a r.t. durante 2 h. La reacción se controló por LCMS. La reacción se paró con agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14,8 mg, 10%) como un sólido blanco.

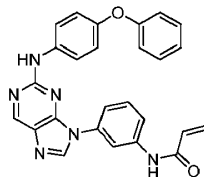
15 ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 11,3-10,06 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,80 (br, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

LCMS: m/z 457 (M+H⁺)

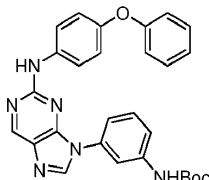
Esquema 26



Ejemplo 29



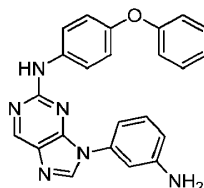
Síntesis del compuesto 29-2



- 5 A una solución del compuesto **29-1** (360 mg, 1,08 mmol), el compuesto **29-1-1** (192 mg, 1,08 mmol) y Cs_2CO_3 (678 mg, 2,08 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (99 mg, 108 μmol) y Xantphos (52 mg, 108 μmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se dejó reaccionar a 80°C durante 18 h, después de lo cual se añadió agua (30 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL $\times$ 6). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc, 10:1 a 1:1) para dar el
- 10 compuesto del título (180 mg, 23%) como un sólido marrón.

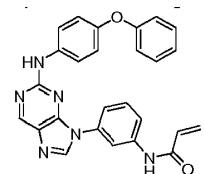
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (sa, 1H), 7,67 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,33 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 29-3



- 15 La solución del compuesto **29-2** (120 mg, 242 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (2 mL, 4 M) se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h y la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (96 mg, 100 %) como un sólido amarillo.

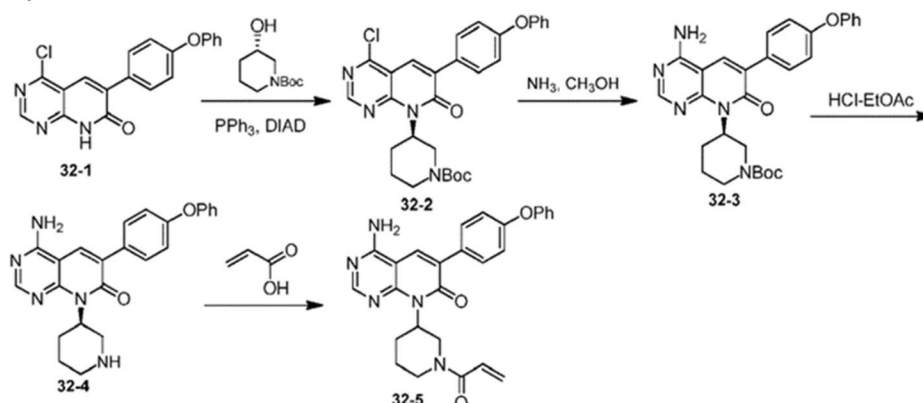
Síntesis del compuesto 29-4



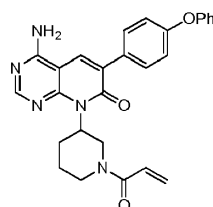
- 20 A una solución del compuesto **29-3** (96 mg, 0,243 mmol) y TEA (73 mg, 0,73 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (22 mg, 0,243 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó y se dejó reaccionar a r.t. durante 3 h, después de lo cual se añadió agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (5 mL $\times$ 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (24 mg, 22%) como un sólido blanco.
- 25

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 10,42 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (sa, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,62-7,46 (m, 3H), 7,32 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=4,8, 8,4$ Hz, 3H), 6,38 (dd, $J=10,2, 17,0$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J=1,6, 17,0$ Hz, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H)

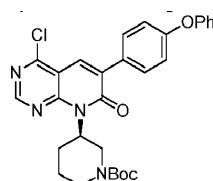
Esquema 27



Ejemplo 30



Síntesis del compuesto 32-2



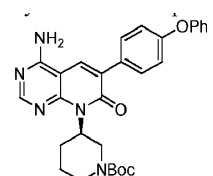
5

10

A PPh_3 (23 mg, 0,086 mmol) en DCM anhidro (0,5 mL) se añadió di-tertbutilazodicarb (DBAD) (20 mg, 0,086 mmol) a 0°C , y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadieron el compuesto **32-1** (25 mg, 0,072 mmol) y (S)-1-Boc-3-hidroxipiper (29 mg, 0,140 mmol) y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 12 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla, se añadió H_2O (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc=1:1) para dar el compuesto **32-2** (30 mg, 86%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 533 (M+1)

Síntesis del compuesto 32-3



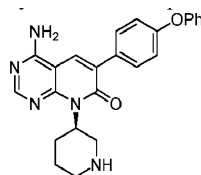
15

El compuesto **32-2** (25 mg, 0,028 mmol) se disolvió en una solución de amoníaco saturado en MeOH y la solución de reacción se agitó a 65°C O/N, después de lo cual la solución de reacción se concentró para dar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto **32-3** (20 mg, 83%) como un líquido aceitoso incoloro.

LCMS (ESI) m/z: 514 (M+1)

20

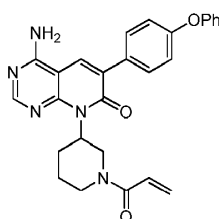
Síntesis del compuesto 32-4



El compuesto **32-3** (20 mg, 0,039 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-MeOH y la solución de reacción se agitó a r.t., después de lo cual la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **32-4** (15 mg, 86%, crudo) como un líquido aceitoso amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1)

Síntesis del compuesto 32-5

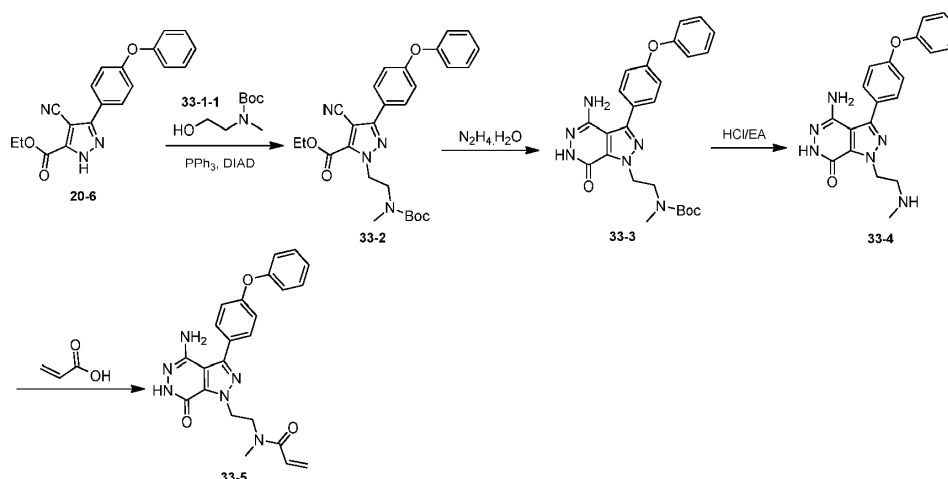


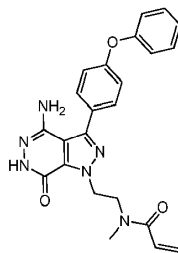
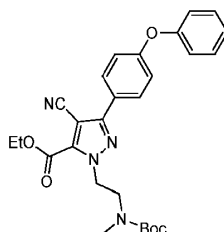
La mezcla de ácido acrílico (9 mg, 0,067 mmol), HATU (25 mg, 0,067 mmol) y N,N-DIPEA (9 mg, 0,067 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min. A esta mezcla, se añadió el compuesto **1-4** (15 mg, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. Después de que la TLC y la LCMS indicaran que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (15 mL) y agua (15 mL), y después el residuo resultante se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **32-5** (5 mg, 29 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=4,5, 8,0 Hz, 4H), 6,24 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,84-5,67 (m, 2H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 468 (M+1)

Esquema 28

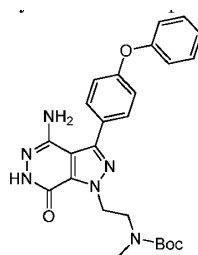


Ejemplo 31**Síntesis del compuesto 33-2**

- 5 A una solución de PPh_3 (472 mg, 1,8 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió azodicarboxilato de di-tertbutilo (DBAD) (364 mg, 1,8 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **20-6** (500 mg, 1,5 mmol) y el compuesto **33-1-1** (315 mg, 1,8 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a r.t. durante 4 h, después de lo cual desapareció el material de partida. Se añadió agua (40 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc=5:1) para dar el compuesto **2-2** (600 mg, 81 %) como un sólido blanco.

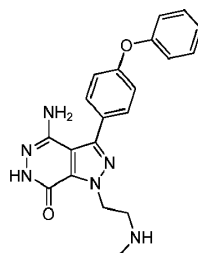
LCMS (ESI) m/z: 494 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,94 (sa, 2H), 7,36 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,19-7,00 (m, 4H), 6,20 (sa, 2H), 4,77 (sa, 2H), 3,69 (sa, 2H), 2,96-2,69 (m, 3H), 1,54 (sa, 3H), 1,46 (s, 9H)

15 Síntesis del compuesto 33-3

- 20 A $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 10 mL) se añadió el compuesto **33-2** (600 mg, 1,22 mmol), y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 1 h. A la solución se le añadió agua (50 mL) y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **2-3** (400 mg, 75 %, crudo) como un sólido blanco.

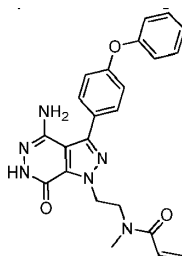
LCMS: m/z, 477 (M+H)

Síntesis del compuesto 33-4

El compuesto **33-3** (400 mg, 0,839 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **33-4** (360 mg, 100%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z : 377 (M+1)

5 Síntesis del compuesto 33-5

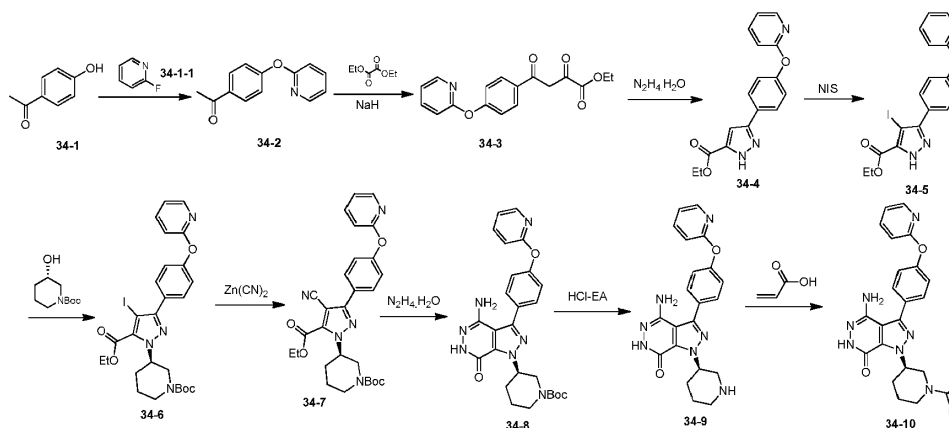


La mezcla de ácido acrílico (63 mg, 0,872 mmol), HATU (331 mg, 0,872 mmol) y N,N-DIPEA (112 mg, 0,872 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **2-4** (300 mg, 0,727 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora. Después de que la TLC y la LCMS indicaran que la reacción se había completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (50 mL) y agua (60 mL). El residuo se extrajo con DCM (50 mL x 3), y después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el sólido blanco 33-5 (50 mg, 16%).

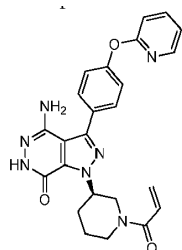
LCMS (ESI) m/z : 431 (M+1)

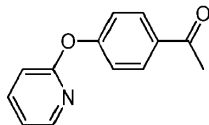
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,60-10,62 (m, 1H), 7,61 (dd, $J=3,5, 8,5$ Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22-6,96 (m, 5H), 6,56-6,37 (m, 1H), 6,27-6,00 (m, 1H), 5,69-5,43 (m, 1H), 5,41-5,27 (m, 2H), 5,07-4,76 (m, 2H), 3,97 (td, $J=5,8, 16,6$ Hz, 2H), 3,12-2,92 (m, 3H)

Esquema 29



20 Ejemplo 32

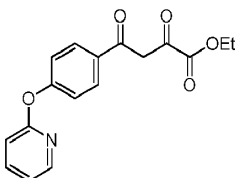


Síntesis del compuesto 34-2

La mezcla del compuesto **34-1** (4 g, 29,38 mmol), Cs_2CO_3 (5,56 g, 68,14 mmol) y el compuesto **34-1-1** (19,15 g, 58,78 mmol) se disolvió en DMF anhidra (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C O/N. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t., el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua (100 mL) al residuo. El residuo se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces y después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=5:1) para dar el compuesto **34-2** (4,9 g, 79%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 214 (M+1)

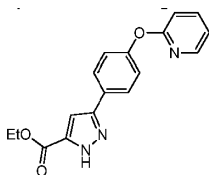
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,74 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,59 (s, 1H)

Síntesis del compuesto 34-3

El compuesto **34-2** (4,9 g, 22,98 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 mL) y después se añadió NaH (1,65 g, 68,94 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A esta solución se le añadió oxalato de dietilo (6,72 g, 45,96 mmol) y la solución resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. Después, la reacción se paró con agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=1:1) para dar el compuesto **34-3** (5 g, 69%) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 15,78-14,52 (m, 2H), 8,22 (dd, $J=1,5, 4,9$ Hz, 1H), 8,09-7,96 (m, 2H), 7,80-7,64 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,12-6,95 (m, 3H), 4,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,46-1,35 (m, 3H)

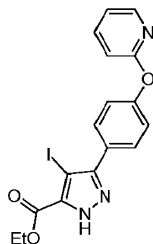
Síntesis del compuesto 34-4

El compuesto **34-3** (5 g, 15,96 mmol) y HOAc (10 mL) se añadieron a EtOH (20 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 h, después de lo cual $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 4 mL) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 0,5 h, seguido de la adición de H_2O (100 mL) y extracción con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto **34-4** (3,8 g, crudo) como un sólido amarillo claro.

LCMS (ESI) m/z: 310 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,27-8,17 (m, 1H), 7,78-7,63 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 34-5

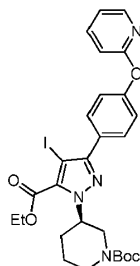


El compuesto **34-4** (3,8 g, 12,29 mmol), N-yodosuccinimida (3,26 g, 14,5 mmol) y CAN (658 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se dejó reaccionar a 90°C durante 5 h, después de lo cual se añadió agua (50 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **34-5** (4 g, 75%) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 436 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,24 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,47 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 34-6

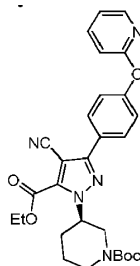


A una solución de PPh₃ (3,612 g, 13,79 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,785 g, 13,79 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **34-5** (4 g, 9,19 mmol) y el compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiper (2,22 g, 11,03 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 40°C durante 12 h. Después de que desaparecieron los materiales de partida, se añadió agua (50 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=1:1) para dar el compuesto **34-6** (2 g, 35%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 619 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,236-8,226 (d, 1H), 7,830-7,809 (d, 2H), 7,707-7,689 (d, 1H), 7,221-7,200 (d, 2H), 7,040-7,024 (d, 1H), 7,010-6,936 (t, 1H), 6,202 (s, 2H), 5,048 (s, 1H), 4,489-4,436 (m, 2H), 4,238 (s, 1H), 3,323-3,284 (d, 1H), 2,833-2,775 (t, 1H), 2,183 (s, 1H), 1,884 (s, 1H), 1,646-1,616 (d, 1H), 1,498-1,458 (t, 12H).

Síntesis del compuesto 34-7



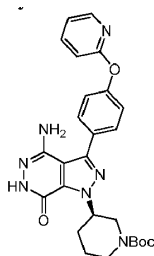
La mezcla del compuesto **34-6** (2 g, 3,23 mmol), zinc en polvo (420 mg, 6,46 mmol) y cianuro de zinc (Zn(CN)₂) (756 mg, 6,46 mmol) se suspendió en DMF anhidra (10 mL) y se añadió a la solución Pd(dppf)Cl₂ (211 mg, 0,323 mmol) y Pd(dba)₂ (186 mg, 0,323 mmol), después de lo cual la solución de reacción se dejó reaccionar en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 14 h. A la solución de reacción se le añadió agua (100 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto **34-7** (200 mg,

13,3 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 335 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,28-8,16 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,78-7,64 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,08-6,91 (m, 2H), 5,29-5,09 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 1H), 2,87 (t, J=12,0 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,90 (sa, 1H), 1,60 (sa, 3H), 1,47 (d, J=6,5 Hz, 12H)

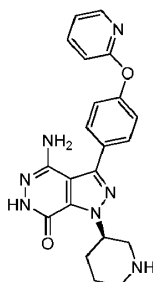
Síntesis de compuesto 34-8



El compuesto **34-7** (200 mg, 0,135 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **34-8** (220 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS: m/z, 504 (M+H)

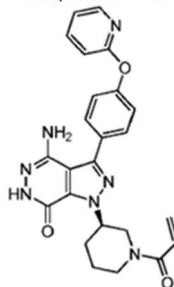
Síntesis del compuesto 34-9



El compuesto **34-8** (220 mg, 0,436 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (2 mL) y la solución de reacción se agitó a r.t.. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **34-9** (200 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 404 (M+1)

Compuesto **34-10**

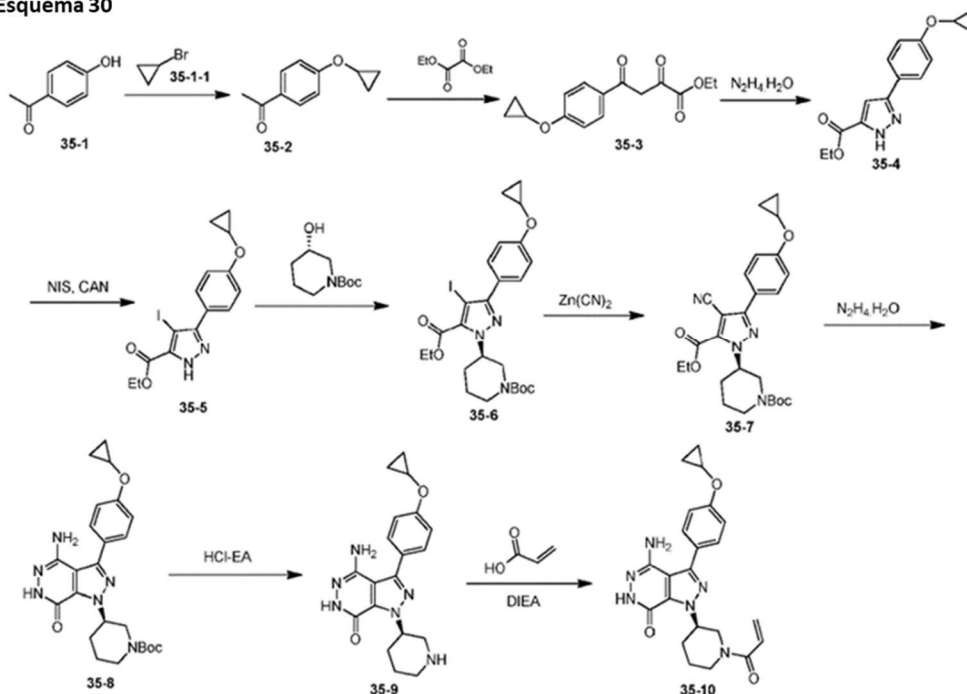


La mezcla de ácido acrílico (66 mg, 0,909 mmol), HATU (345 mg, 0,909 mmol) y N,N-DIPEA (544 mg, 1,818 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min. A esta mezcla, se añadió el compuesto **34-9** (200 mg, 0,455 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron DCM (50 mL) y agua (50 mL) al residuo, y después el residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **34-10** (35 mg, 17 %) como un sólido blanco.

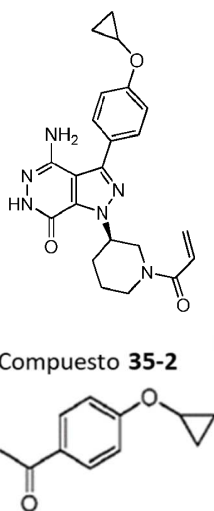
LCMS (ESI) m/z: 458 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,38 (sa, 1H), 8,33-8,06 (m, 1H), 7,99-7,54 (m, 3H), 7,31 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,19-6,81 (m, 2H), 6,73-6,54 (m, 1H), 6,36-6,20 (m, 1H), 5,78-5,59 (m, 1H), 5,50 (sa, 1H), 5,07-4,79 (m, 2H), 4,65-4,32 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 3,71-3,43 (m, 1H), 2,84 (d, *J*=11,5 Hz, 1H), 2,34 (sa, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,77 (sa, 1H), 1,63 (sa, 1H).

Esquema 30



Ejemplo 33

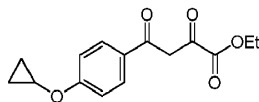


Compuesto 35-2

La mezcla del compuesto 35-1 (5 g, 41,62 mmol), Cs₂CO₃ (27 g, 83,23 mmol) y el compuesto 35-1-1 (10 g, 83,23 mmol) en DMF anhidra (100 mL) se agitó a 100°C O/N. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t., el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (200 mL) al residuo. Después, el residuo resultante se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=5:1) para dar el compuesto 35-2 (2 g, 27%) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) *m/z*: 177 (M+1)

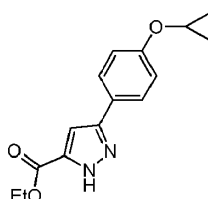
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 3,87-3,66 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 0,89-0,66 (m, 4H)

Síntesis del compuesto 35-3

- 5 El compuesto **35-2** (2 g, 11,35 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 mL) y después se añadió NaH (410 mg, 17,02 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A esta solución se le añadió oxalato de dietilo (3,32 g, 22,70 mmol) y la solución resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h. Después, la reacción se paró con agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=5:1) para dar el compuesto **35-3** (2,2 g, 70%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 277 (M+1)

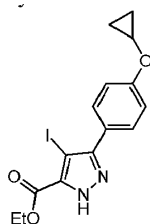
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 15,40 (sa, 2H), 7,92 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,84-3,60 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 3H), 0,86-0,63 (m, 4H)

Síntesis del compuesto 35-4

- 15 La mezcla del compuesto **35-3** (2,2 g, 7,96 mmol) y HOAc (5 mL) se añadió en EtOH (20 mL), y la solución de reacción se agitó durante 0,5 h. A esta solución se le añadió gota a gota N₂H₄·H₂O (85 %, 4 mL) y la solución resultante se dejó reaccionar durante 30 min, después de lo cual se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto **35-4** (1,3 g, 60%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 273 (M+1)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,67 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 0,89-0,61 (m, 4H).

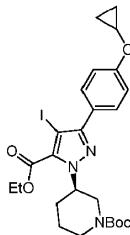
Síntesis del compuesto 35-5

- 25 La mezcla del compuesto **35-4** (1200 mg, 4,41 mmol), N-yodosuccinimida (992 mg, 4,41 mmol) y CAN (242 mg, 0,0441 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se dejó reaccionar a 90°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un producto crudo que se purificó con cromatografía en columna para dar el compuesto **35-5** (1,2 g, 69%) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 399 (M+1)

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,66 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,43 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,85-3,69 (m, 1H), 1,42 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,85-0,74 (m, 4H)

Síntesis del compuesto 35-6

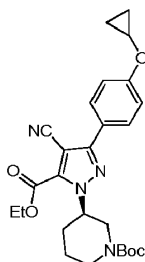


A una solución de PPh_3 (975 mg, 3,72 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (750 mg, 3,72 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **35-5** (1200 mg, 3,1 mmol) y (S)-1-BOC-3-hidroxipiper (748 mg, 3,72 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 60°C durante 12 h, los materiales de partida desaparecieron. Se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=9:1) para dar el compuesto **35-6** (1100 mg, 64%) como un aceite amarillo.

10 LCMS (ESI) m/z: 582 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,61 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,03-4,85 (m, 1H), 4,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,25 (sa, 1H), 2,72 (dt, $J=2,6, 12,7$ Hz, 1H), 2,10 (sa, 2H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,46-1,27 (m, 12H), 0,80-0,63 (m, 4H)

Síntesis del compuesto 35-7

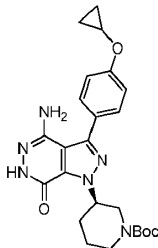


15 La mezcla del compuesto **35-6** (1100 mg, 1,89 mmol), zinc en polvo (247 mg, 3,78 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (444 mg, 3,78), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (123 mg, 0,189 mol) y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (109 mg, 0,189 mol) en DMF anhidra (10 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 14 h. A la solución se le añadió agua (100 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto **35-7** (400 mg, 44%) como un aceite amarillo.

20

LCMS (ESI) m/z: 481 (M+1)

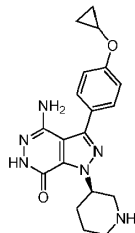
Síntesis del compuesto 35-8



25 El compuesto **35-7** (400 mg, 0,832 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h, después de lo cual se añadió H_2O (20 mL) a la mezcla y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **35-8** (400 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 467 (M+1)

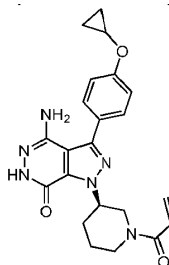
Síntesis del compuesto 35-9



5 El compuesto **35-8** (400 mg, 0,857 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (8 mL) y la solución de reacción se agitó a r.t. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **35-9** (400 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 367 (M+1)

Síntesis del compuesto 35-10

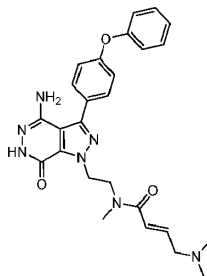


10 La mezcla de ácido acrílico (143 mg, 1,99 mmol), HATU (756 mg, 1,99 mmol) y N,N-DIPEA (516 mg, 1,99 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a r.t. durante 10 min y después se añadió el compuesto **35-9** (400 mg, 0,993 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 0,5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron DCM (50 mL) y agua (50 mL) al residuo, y después el residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **35-10** (60 mg, 14 %) como un sólido blanco.

15 LCMS (ESI) m/z: 421 (M+1)

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,93-10,44 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,77-6,51 (m, 1H), 6,37-6,14 (m, 1H), 5,63 (sa, 1H), 5,47 (sa, 1H), 5,25-5,04 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 1H), 4,92-4,55 (m, 1H), 4,38-3,96 (m, 1H), 3,81 (sa, 1H), 3,68-3,42 (m, 1H), 2,96-2,68 (m, 1H), 3,30-2,66 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,63 (sa, 1H), 1,03-0,53 (m, 4H)

Ejemplo 34

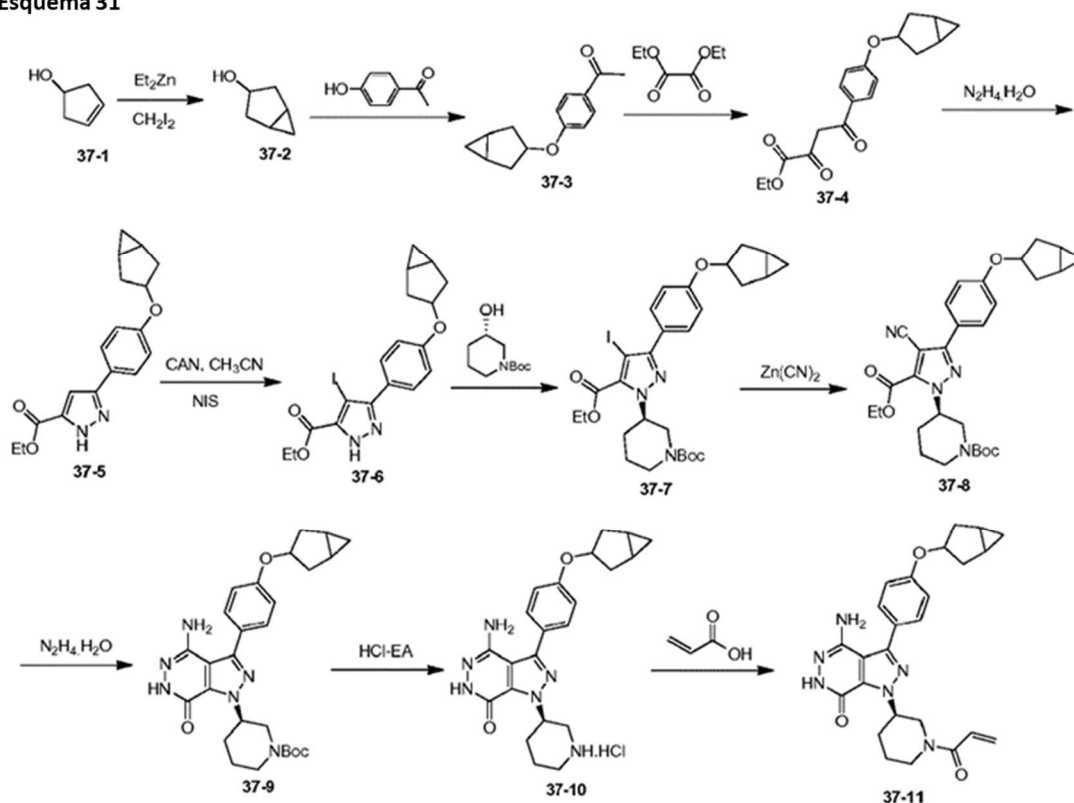


En el Ejemplo 34, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 31.

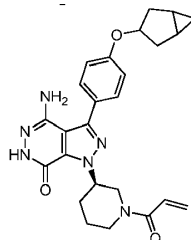
LCMS (ESI) m/z: 488 (M+1).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,41-10,46 (m, 2H), 7,72-7,53 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 2H), 7,23-7,04 (m, 4H), 6,83-6,65 (m, 1H), 6,39-6,18 (m, 1H), 5,22 (d, J=15,0 Hz, 2H), 4,97 (d, J=3,7 Hz, 2H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,89 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,28-2,10 (m, 5H)

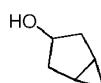
Esquema 31



Ejemplo 35



Síntesis del compuesto 37-2



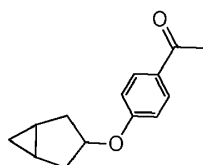
5

A DCM anhidro (100 mL) se le añadió dietilcinc (100 mL, 99,86 mmol, 1 M en n-hexano) a 0°C, seguido de una mezcla de diyodometano (4,2 g, 49,93 mmol) y DCM (100 mL), y la solución de reacción se agitó durante 30 min. A esta solución, se añadió el compuesto **37-1** (4,2 g, 49,93 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h y después se paró con NH₄Cl saturado y se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **37-2** (2,5 g, 51%) como un aceite amarillo.

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,35 (t, J=6,6 Hz, 1H), 2,21-1,97 (m, 2H), 1,71 (d, J=14,1 Hz, 3H), 1,38-1,20 (m, 2H), 0,64-0,29 (m, 2H)

Síntesis del compuesto 37-3



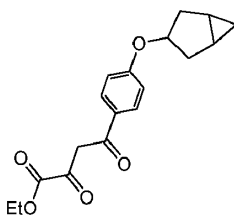
15

A una solución de PPh₃ (8020 mg, 30,57 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6175 mg, 30,57 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **6-2** (2500 mg, 25,47 mmol) y paracetamol (4160 mg, 30,57 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 60°C durante 12 h, los materiales de partida desaparecieron. Se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=9:1) para dar el compuesto **37-3** (1700 mg, 31%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 217 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,54-4,36 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,33-1,14 (m, 2H), 0,66-0,34 (m, 2H)

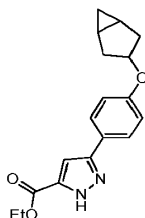
Síntesis del compuesto 37-4



El compuesto **37-3** (1,7 g, 7,86 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 mL) y después se añadió NaH (628 mg, 15,72 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A esta solución se le añadió oxalato de dietilo (2,3 g, 15,72 mmol) y la solución resultante se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h. Después, la reacción se paró con agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=5:1) para dar el compuesto **6-4** (2 g, 80%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 317 (M+1).

Síntesis del compuesto 37-5

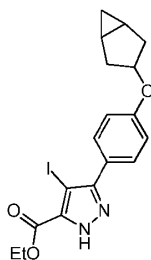


A EtOH (20 mL) se le añadió el compuesto **37-4** (2 g, 6,32 mmol) y HOAc (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, después de lo cual se añadió gota a gota N₂H₄·H₂O (1,2 g, 12,64 mmol) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 30 min. A esta mezcla se le añadió H₂O (100 mL) y la solución se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **37-5** (1,3 g, 70%) como un sólido amarillo claro.

LCMS (ESI) m/z: 313 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,68-7,42 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,47-4,26 (m, 3H), 2,32 (dd, J=6,9, 12,9 Hz, 2H), 1,90 (dt, J=3,5, 8,3 Hz, 2H), 1,42-1,23 (m, 5H), 0,54-0,25 (m, 1H), 0,02 (q, J=4,0 Hz, 1H)

Síntesis del compuesto 37-6

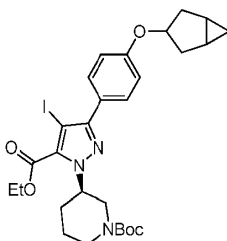


La mezcla del compuesto **6-5** (1200 mg, 4,41 mmol), N-yodosuccinimida (992 mg, 4,41 mmol) y CAN (242 mg, 0,0441 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se dejó reaccionar a 90°C durante 1 h, después de lo cual se añadió agua (50 mL) y la

mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **6-6** (1,2 g, 69%) como un sólido blanco.

LCMS: m/z, 439 (M+H).

5 Síntesis del compuesto 37-7

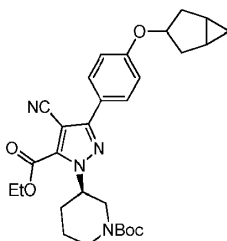


10 A una solución de PPh₃ (823 mg, 4,11 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (830 mg, 4,11 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **37-6** (1200 mg, 2,74 mmol) y el compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (823 mg, 4,11 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 60°C durante 12 h, los materiales de partida desaparecieron. Se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=6/1) para dar el compuesto **37-7** (1,2 g, 71%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 622 (M+1).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,10-4,93 (m, 1H), 4,45 (q, J=7,5 Hz, 3H), 3,43-3,15 (m, 1H), 2,86-2,70 (m, 1H), 2,37 (dd, J=7,0, 13,1 Hz, 2H), 2,17 (sa, 2H), 2,01-1,77 (m, 3H), 1,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 1,50-1,33 (m, 14H), 0,54-0,38 (m, 1H), 0,07 (d, J=5,0 Hz, 1H)

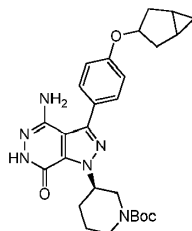
Síntesis del compuesto 37-8



20 La mezcla del compuesto **37-7** (1100 mg, 1,77 mmol), zinc en polvo (231 mg, 3,54 mmol), Zn(CN)₂ (416 mg, 3,54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (115 mg, 0,177 mol) y Pd (dba)₂ (102 mg, 0,177 mol) en DMF anhidra (20 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 14 h. A la solución de reacción se le añadió agua (100 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **37-8** (600 mg, 65%) como un aceite amarillo.

25 LCMS (ESI) m/z: 521 (M+1).

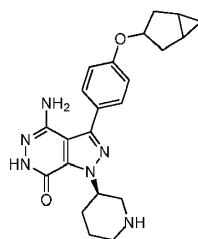
Síntesis del compuesto 37-9



30 El compuesto **37-8** (600 mg, 1,15 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 51 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **37-9** (700 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS: m/z, 507 (M+H).

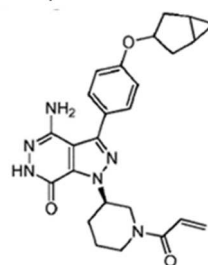
Síntesis de compuesto 37-10



- 5 El compuesto **37-9** (700 mg, 1,38 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (10 mL) y la solución de reacción se agitó a r.t.. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **37-10** (400 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 407 (M+1).

Compuesto **37-11**

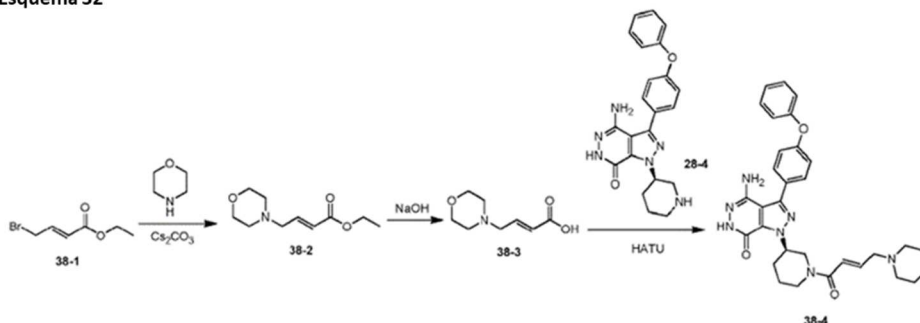


- 10 La mezcla de ácido acrílico (106 mg, 1,48 mmol), HATU (562 mg, 1,48 mmol) y N,N-DIPEA (381 mg, 2,95 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **6-10** (400 mg, 0,984 mmol) a esta mezcla y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron al residuo DCM (50 mL) y agua (50 mL), y el residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **37-11** (60 mg, 13 %) como un sólido blanco.

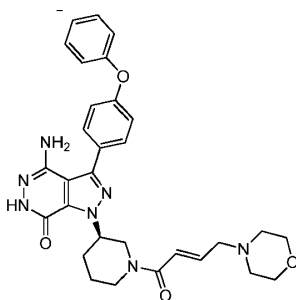
LCMS (ESI) m/z: 461 (M+1).

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,34-9,98 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,75-6,54 (m, 1H), 6,37-6,20 (m, 1H), 5,81-5,60 (m, 1H), 5,47 (sa, 1H), 4,97-4,75 (m, 2H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,49 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 4,36-3,98 (m, 1H), 3,68-3,43 (m, 1H), 3,26-2,84 (m, 1H), 2,52-2,17 (m, 4H), 1,99 (d, J=8,5 Hz, 3H), 1,76 (sa, 1H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,50 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,09 (q, J=4,0 Hz, 1H)

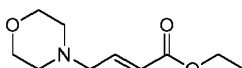
Esquema 32



Ejemplo 36



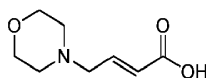
Síntesis del compuesto 38-2



- 5 El compuesto **38-1** (300,00 mg, 1,55 mmol), Cs₂CO₃ (1,01 g, 3,10 mmol) y el compuesto **38-1-1** (162,04 mg, 1,86 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (50 mL) al residuo y el residuo resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=2/1) para dar el compuesto **38-2** (250 mg, 80,95%) como un aceite amarillo.

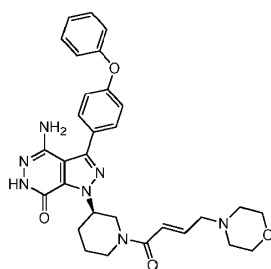
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,08-6,65 (m, 1H), 6,15-5,69 (m, 1H), 4,39-3,93 (m, 2H), 3,89-3,30 (m, 4H), 3,24-2,83 (m, 2H), 2,77-2,10 (m, 4H), 1,29 (d, J=7,1 Hz, 2H)

Síntesis del compuesto 38-3



- 15 A una solución del compuesto **38-2** (250,00 mg, 1,25 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió hidróxido de sodio (NaOH) (100 mg, 2,5 mmol) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 4 h, y después se ajustó a pH 6 con HCl diluido (2 M, 20 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **38-3** (50 mg, crudo) como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 38-4

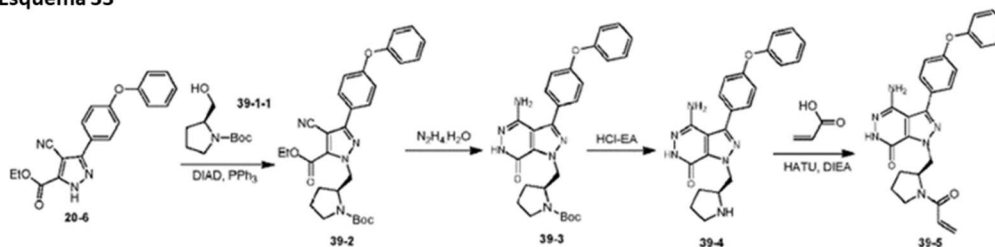


- 20 La mezcla del compuesto **38-3** (15,00 mg, 87,62 μmol), HATU (28,34 mg, 74,54 μmol) y N,N-DIPEA (9,63 mg, 74,54 μmol) en DCM (2 mL) se agitó a r.t. durante 30 min, y después se añadió el compuesto **28-4** (30,00 mg, 74,54 μmol) y la solución de reacción se agitó durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (50 mL) y agua (50 mL). El residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **38-4** (10,00 mg, 24,15%) como un sólido blanco.

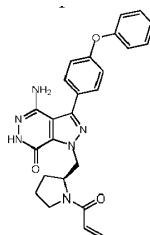
LCMS (ESI) m/z: 556 (M+1).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,29 (sa, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,48-7,33 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 5H), 6,84 (sa, 1H), 6,50 (d, J=14,6 Hz, 1H), 5,57-5,44 (m, 1H), 4,95-4,77 (m, 2H), 4,63-4,47 (m, 1H), 4,28 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,99 (sa, 1H), 3,71 (d, J=18,5 Hz, 4H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,87 (sa, 1H), 2,46 (d, J=19,2 Hz, 4H), 2,33 (sa, 1H), 2,00 (d, J=13,9 Hz, 1H)

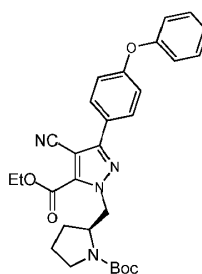
Esquema 33



Ejemplo 37



Compuesto 39-2



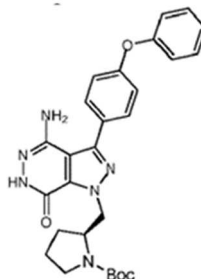
5

A una solución de PPh₃ (220,32 mg, 839,99 μmol) en tolueno anhidro (5 mL) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (169,85 mg, 839,99 μmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadieron el compuesto **39-1** (200,00 mg, 599,99 μmol) y el compuesto **39-1-1** (144,91 mg, 719,99 μmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 60°C durante 12 h. Se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=9:1) para dar el compuesto **8-2** (200,00 mg, 64,53%) como un aceite blanco.

10

LCMS (ESI) m/z: 517 (M+1).

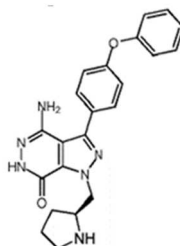
Compuesto 39-3



15

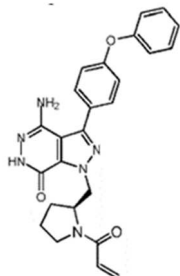
A N₂H₄·H₂O (85 %, 5 mL) se añadió el compuesto **39-2** (200,00 mg, 387,15 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h, después de lo cual se añadió H₂O (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **39-3** (200,00 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 503 (M+1).

Compuesto **39-4**

El compuesto **39-3** (200,00 mg, 397,96 μ mol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **39-4** (180,00 mg, crudo) como un sólido blanco.

5 LCMS (ESI) m/z: 403 (M+1).

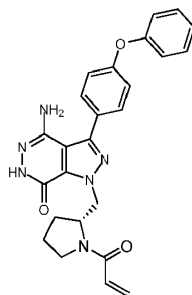
Compuesto **39-5**

10 La mezcla de ácido acrílico (48,34 mg, 670,89 μ mol), HATU (255,09 mg, 670,89 μ mol) y N,N-DIPEA (231,22 mg, 1,79 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **39-4** (180,00 mg, 447,26 μ mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (50 mL) y agua (50 mL). El residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3), y después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **8-5** (60,00 mg, 29,39 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 457 (M+1).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,11-9,89 (m, 1H), 7,64 (dd, J=2,9, 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,24-7,05 (m, 5H), 6,64 (dd, J=10,4, 16,5 Hz, 1H), 6,51-6,36 (m, 1H), 6,36-6,25 (m, 1H), 5,70-5,53 (m, 1H), 5,09-4,91 (m, 1H), 4,84 (dd, J=6,3, 13,3 Hz, 1H), 4,78-4,56 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 3H)

Ejemplo 38

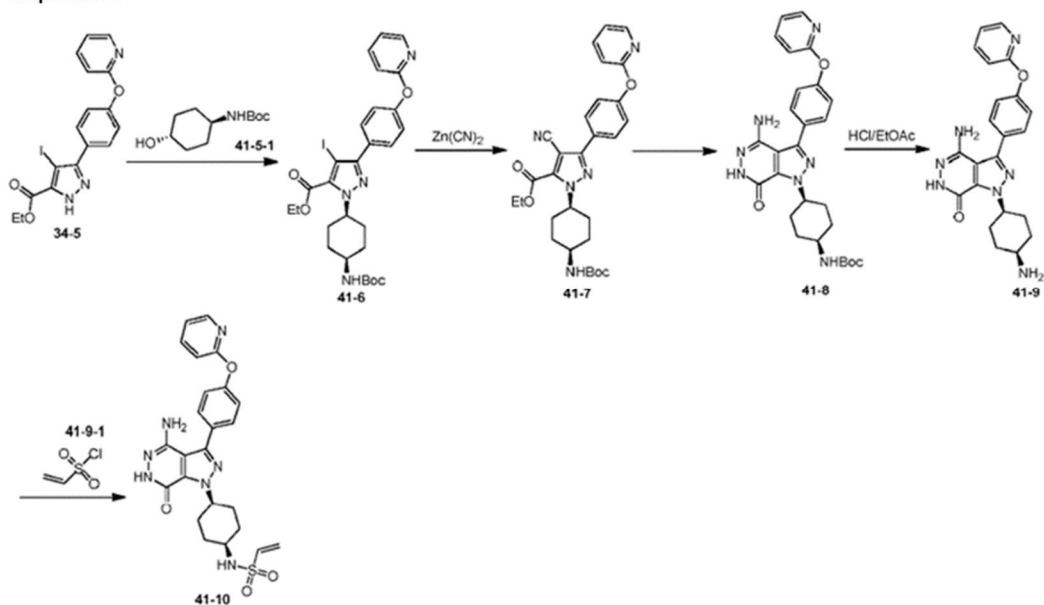


20 En el Ejemplo 38, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 37.

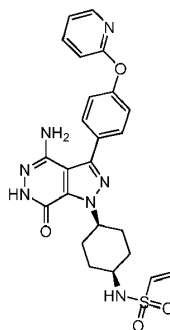
LCMS (ESI) m/z: 457 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,55-9,24 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,22-7,06 (m, 5H), 6,62 (dd, J=10,4, 16,5 Hz, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,36-6,26 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 4,98 (sa, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,44 (sa, 2H), 3,78-3,60 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 3H)

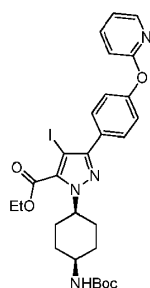
Esquema 34



Ejemplo 39



Síntesis del compuesto 41-6

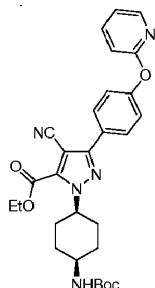


5

A una solución de PPh₃ (4,22 g, 16,09 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,25 g, 16,09 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió el compuesto **34-5** (5,00 g, 11,49 mmol) y el compuesto **51-5-1** (2,97 g, 13,79 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 40°C durante 12 h, los materiales de partida desaparecieron. Se añadió agua (100 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=9:1) para dar el compuesto **41-6** (7,00 g, 96,32%) como un sólido blanco.

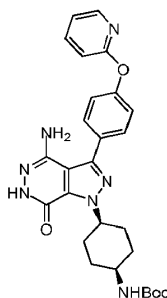
10

LCMS (ESI) m/z: 633 (M+1).

Síntesis del compuesto 41-7

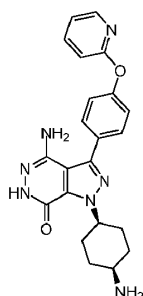
El compuesto **41-6** (2,40 g, 3,79 mmol), zinc en polvo (496,25 mg, 7,59 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (890,04 mg, 7,58 mmol) se suspendieron en DMF anhidra (10 mL) y se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (221,85 mg, 303,20 μmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (174,34 mg, 303,20 μmol) a la solución, después de lo cual la solución de reacción se dejó reaccionar en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 14 h. A la solución de reacción se le añadió agua (100 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=5/1) para dar el compuesto **41-7** (1,70 g, 84,38%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z : 532 (M+1).

Síntesis del compuesto 41-8

El compuesto **10-7** (1,70 g, 3,20 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 10 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió H_2O (50 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **10-8** (1,50 g, crudo) como un sólido blanco.

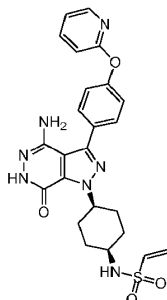
LCMS (ESI) m/z : 518 (M+1).

Síntesis del compuesto 41-9

El compuesto **41-8** (1,70 g, 3,28 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (30 mL), y la solución de reacción se agitó a r.t.. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **41-9** (1,70 g, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z : 418 (M+1).

Síntesis del compuesto 41-10

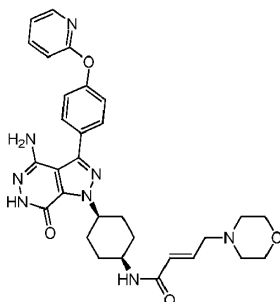


Se disolvieron ácido acrílico (60,63 mg, 479,09 μ mol), HATU (275 mg, 0,718 mmol) y N,N-DIPEA (123,83 mg, 958,18 μ mol) en DCM (5 mL) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, y después se añadió el compuesto **41-9** (200,00 mg, 479,09 μ mol) y la solución de reacción se agitó durante 0,5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron DCM (50 mL) y agua (50 mL) al residuo y después el residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **41-10** (15,00 mg, 6,17 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,01 (sa, 1H), 8,36-8,12 (m, 1H), 7,85-7,57 (m, 3H), 7,31 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,12-7,04 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,63-6,51 (m, 1H), 6,26 (d, J =16,3 Hz, 1H), 5,89 (d, J =9,7 Hz, 1H), 5,57 (sa, 1H), 5,23 (sa, 1H), 4,85 (sa, 1H), 3,72 (sa, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,04 (d, J =13,0 Hz, 4H), 1,78 (t, J =13,2 Hz, 2H).

LCMS (ESI) m/z : 473 (M+1).

Ejemplo 40

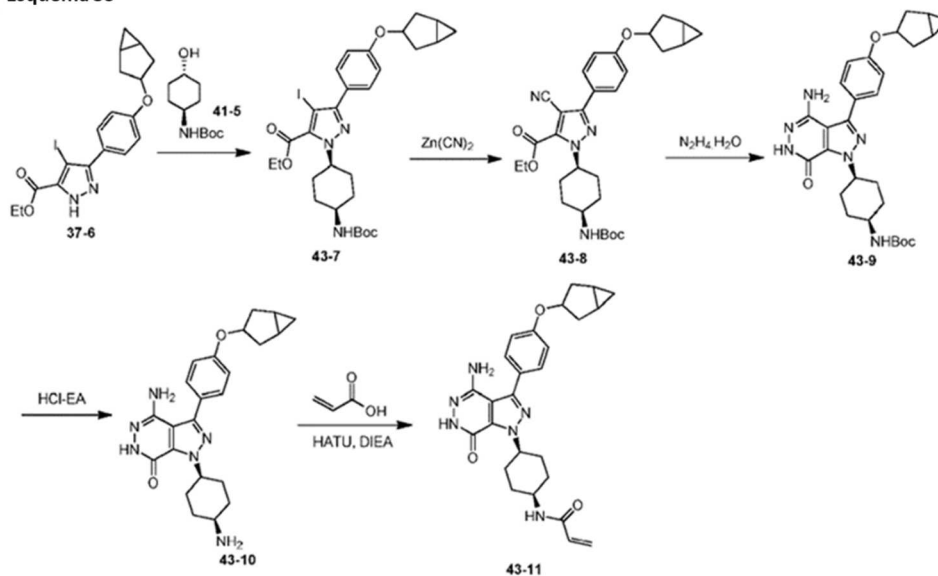


En el Ejemplo 40, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 39.

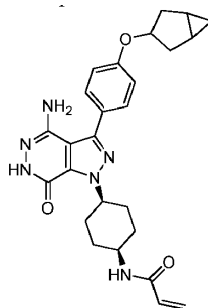
LCMS (ESI) m/z : 556 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,95-9,63 (m, 1H), 8,33-8,03 (m, 1H), 7,72 (d, J =8,6 Hz, 3H), 7,31 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,12 (d, J =15,7 Hz, 1H), 5,18 (sa, 1H), 4,44 (sa, 3H), 3,77 (d, J =4,2 Hz, 3H), 3,22 (d, J =6,0 Hz, 2H), 2,59 (sa, 3H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,79 (t, J =13,5 Hz, 3H).

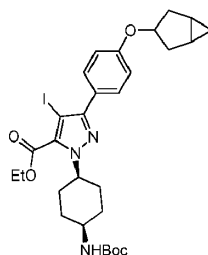
Esquema 35



Ejemplo 41



Síntesis del compuesto 43-7



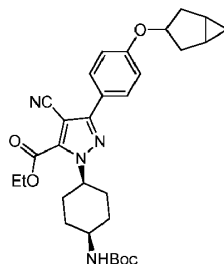
5

10

A una solución de PPh_3 (1,17 g, 4,47 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió azodicarboxilato de di-tertbutilo (DBAD) (1,03 g, 4,47 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadieron el compuesto **43-6** (1,40 g, 3,19 mmol) y el compuesto **43-6-1** (894,05 mg, 4,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 12 h, los materiales de partida desaparecieron. A la mezcla se le añadió agua (100 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc=10/1) para dar el compuesto **43-7** (2,00 g, 89,77%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z : 636 ($M+1$).

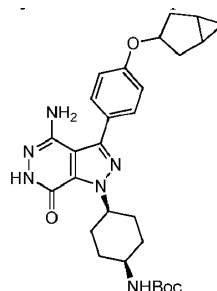
Síntesis del compuesto 43-8



La mezcla del compuesto **43-7** (2,00 g, 3,15 mmol), zinc en polvo (411,56 mg, 6,29 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,30 g, 11,07 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (184,21 mg, 251,76 μmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (230,76 mg, 252,00 μmol) en DMF anhidra (20 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 14 h. A la solución de reacción se le añadió agua (100 mL) y la solución de reacción resultante se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **43-8** (1,30 g, 77,19%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 535 (M+1).

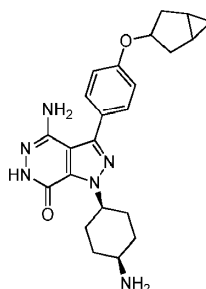
Síntesis del compuesto 43-9



El compuesto **43-8** (1,20 g, 2,24 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 10 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió H_2O (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **43-9** (1,10 g, crudo) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 521 (M+1).

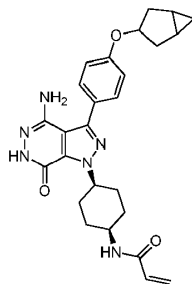
Síntesis del compuesto 43-10



El compuesto **43-9** (1,10 g, 2,11 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl-EtOAc (10 mL) y la solución de reacción se agitó a r.t.. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **43-10** (800,00 mg, 90,16 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 421 (M+1).

Síntesis del compuesto 43-11

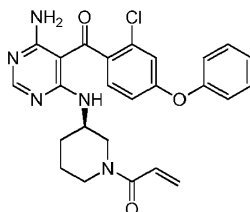


La mezcla de ácido acrílico (82,25 mg, 1,14 mmol), HATU (542,53 mg, 1,43 mmol) y N,N-DIPEA (368,81 mg, 2,85 mmol) en DCM (8 mL) se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió a esta mezcla el compuesto **43-10** (400,00 mg, 951,23 μ mol), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (50 mL) y agua (50 mL). Después, el residuo resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **43-11** (60 mg, 13 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 475 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,60-7,48 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,33 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,30-6,18 (m, 1H), 5,63 (dd, $J=1,5, 10,1$ Hz, 1H), 5,23 (t, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 2,53-2,32 (m, 4H), 1,99 (d, $J=12,3$ Hz, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,67 (sa, 1H), 1,51-1,35 (m, 3H), 1,01 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 0,56-0,44 (m, 1H), 0,14-0,02 (m, 1H)

Ejemplo 42

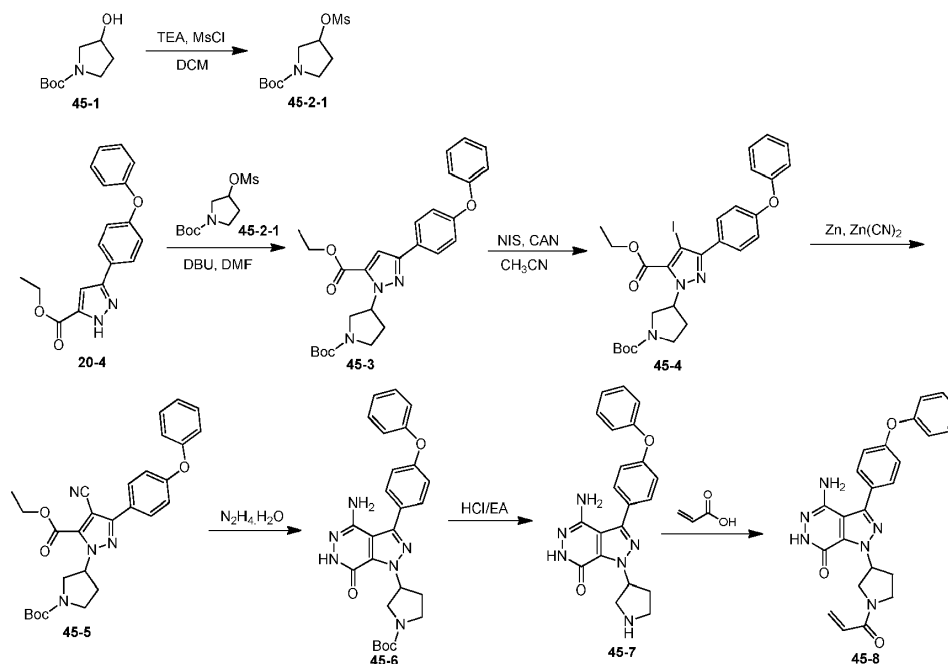


En el Ejemplo 42, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 25.

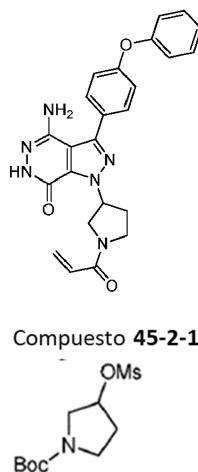
LCMS (ESI) m/z: 478 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,98-6,85 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,28-6,24 (d, 1H, $J=16,8$ Hz), 5,74-5,65 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,63 (m, 3H).

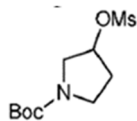
Esquema 36



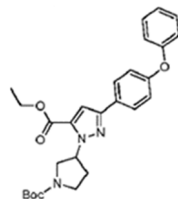
Ejemplo 43



Compuesto 45-2-1



Compuesto 45-3



A una solución del compuesto 45-1 (10 g, 53,5 mmol) y TEA (6,5 g, 64,2 mmol) en DCM (100 mL) se añadió gota a gota cloruro de mesilo (7,35 g, 64,2 mmol) y la solución de reacción se dejó reaccionar a r.t. durante 1 h. A esta solución se le añadió agua (80 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto 45-2-1 (13,86 g, 98%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,27 (s, 1H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

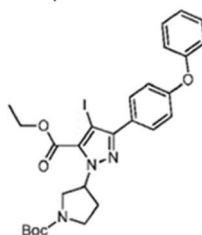
A una solución del compuesto 20-4 (7 g, 22,6 mmol) y el compuesto 45-2-1 (12 g, 45,3 mmol) en DMF (70 mL), se añadió DBU (6,9 g, 45,3 mmol) y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 12 h, seguido de concentración

para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **45-3** (10,41 g, 96%) como un aceite incoloro.

LCMS (ESI) m/z: 478 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,79-7,768 (d, 2H), 7,38-7,34 (t, 2H), 7,142-7,11 (t, 2H), 7,05-7,03 (d, 4H), 4,39-4,37 (d, 2H), 3,86-3,7 (m, 3H), 3,582-3,54 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,40 (t, 3H).

Compuesto **45-4**

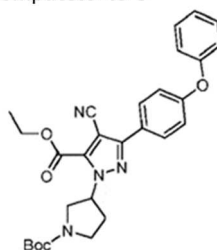


La mezcla del compuesto **45-3** (9,4 g, 19,71 mmol), N-yodosuccinimida (8,9 g, 39,42 mmol) y CAN (1,6 g, 2,9 mmol) en acetonitrilo (200 mL) se dejó reaccionar a 90°C durante 2,5 h, después de lo cual se añadió agua (100 mL) a la mezcla y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **45-4** (7,6 g, 64%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 604 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ ppm 7,77-7,75 (d, 2H), 7,39-7,35 (t, 2H), 7,14-7,09 (t, 1H), 7,07-7,05 (t, 4H), 4,48-4,46 (d, 2H), 3,83-3,41 (m, 5H), 2,57-2,56 (d, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,48-1,46 (d, 12H).

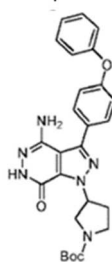
Compuesto **45-5**



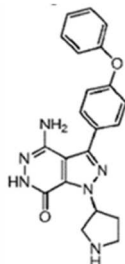
La mezcla del compuesto **45-4** (1,1 g, 1,82 mmol), zinc en polvo (237 mg, 3,65 mmol), Zn(CN)₂ (427 mg, 3,65 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (132 mg, 0,18 mmol) y Pd₂(dba)₃ (164 mg, 0,18 mmol) en DMF (10 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 105°C durante 12 h, después de lo cual se añadió agua a la mezcla y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **45-5** (0,4 g, 44%) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: 503 (M+1).

Compuesto **45-6**

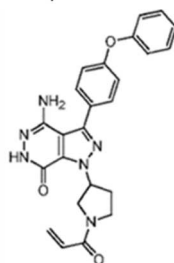


La solución del compuesto **45-5** (170,7 mg, 0,34 mmol) en N₂H₄·H₂O (85 %, 2,60 mL) se sometió a reflujo durante 1,5 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **45-6** (166 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Compuesto **45-7**

La mezcla del compuesto **45-6** (280 mg, 0,57 mmol) en HCl-EtOAc saturado (3 mL) se agitó a r.t.. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto **45-7** (189,7 mg, 78%) como un sólido amarillo.

5 LCMS (ESI) m/z: 389 (M+1).

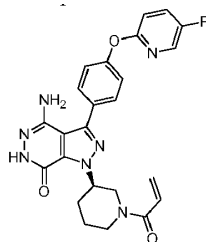
Compuesto **45-8**

La solución del compuesto **45-7** (189,7 mg, 0,45 mmol), ácido acrílico (35,6 mg, 0,495 mmol), N,N-DIPEA (232,2 mg, 1,18 mmol) y HATU (191 mg, 0,495 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a r.t. durante 12 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL). Después, la solución de reacción se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa para dar el compuesto **45-8** (18 mg, 10%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: 443 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,47-10,27 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,63-6,39 (m, 2H), 6,35-6,23 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 5,08-4,76 (m, 2H), 4,28-3,96 (m, 3H), 3,87-3,72 (m, 1H), 2,77-2,42 (m, 2H).

Ejemplo 44

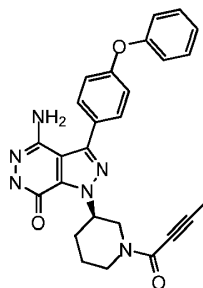


En el Ejemplo 44, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z: 476 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,67-10,28 (m, 1H), 8,07 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,57-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,02 (dd, J=3,4, 8,9 Hz, 1H), 6,72-6,53 (m, 1H), 6,37-6,17 (m, 1H), 5,76-5,60 (m, 1H), 5,58-5,40 (m, 1H), 5,05 (sa, 2H), 4,86-4,59 (m, 1H), 4,32-3,92 (m, 1H), 3,67-3,40 (m, 1H), 3,33-2,87 (m, 1H), 2,49-2,18 (m, 2H), 2,01 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,77 (sa, 1H)

Ejemplo 45

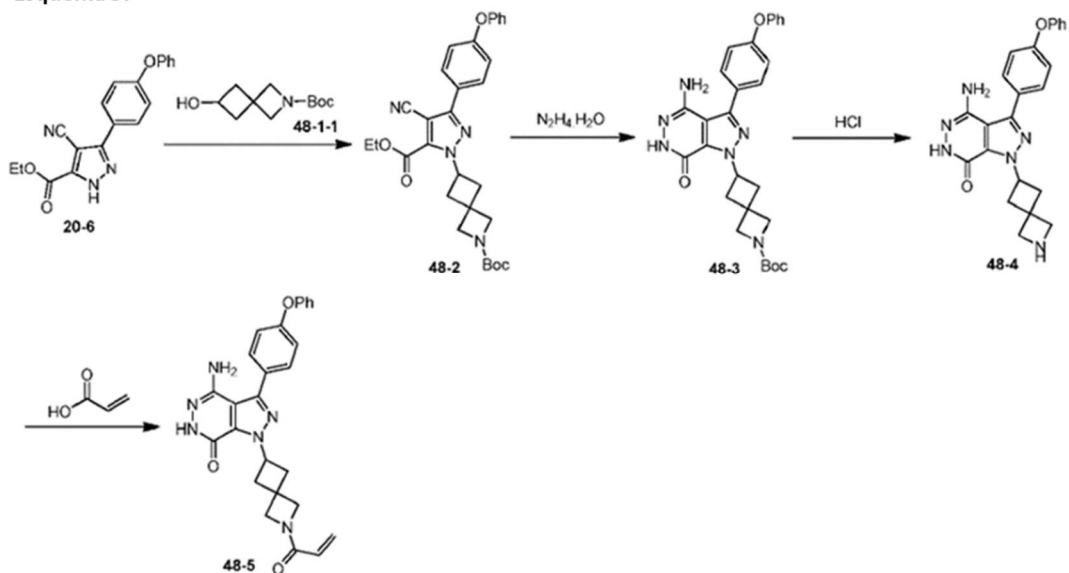


En el Ejemplo 45, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 28.

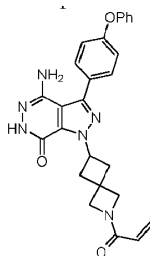
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,29 (sa, 1H), 7,62 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 5H), 5,61-5,41 (m, 1H), 4,79-4,48 (m, 2H), 4,46-4,26 (m, 3H), 3,88 (dd, $J=9,5, 13,0$ Hz, 1H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,29-2,94 (m, 2H), 2,38-2,16 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,90 (s, 1H).

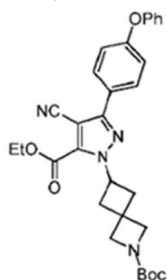
LCMS (ESI) m/z : 469 ($M+1$).

Esquema 37



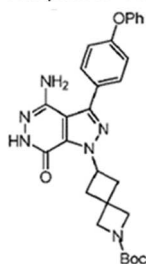
Ejemplo 46



Compuesto **48-2**

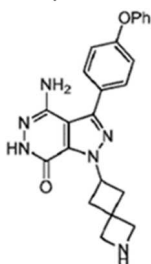
A una solución del compuesto **20-6** (150 mg, 0,45 mmol) en THF (3 mL) se añadió PPh_3 (142 mg, 0,54 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (70 mg, 0,54 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió lentamente el compuesto **48-1-1** (95 mg, 0,45 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a 15°C durante 14 h, seguido de filtración. Se añadió agua (5 mL) al filtrado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por TLC (PE/EtOAc=3/1) para dar el compuesto del título **48-2** (aceite amarillo, 180 mg, Rendimiento 76%).

LCMS (ESI) m/z : 529 (M+1).

Compuesto **48-3**

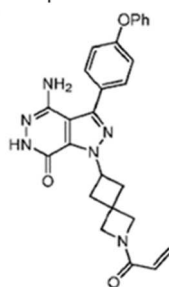
El compuesto **48-2** (180 mg, 0,34 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 2 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 6 h. La mezcla se evaporó y se añadió agua (5 mL) al residuo. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **48-3** (aceite amarillo, 120 mg, Rendimiento 69 %) que se puede utilizar para la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z : 515 (M+1)

Compuesto **48-4**

A una solución de HCl al 10 % (8 mL) se le añadió el compuesto **48-3** (80 mg, 0,16 mmol), y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó y se añadió agua (10 mL) al residuo. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (sólido blanco, 45 mg, 70 %) que puede usarse para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z : 415 (M+1)

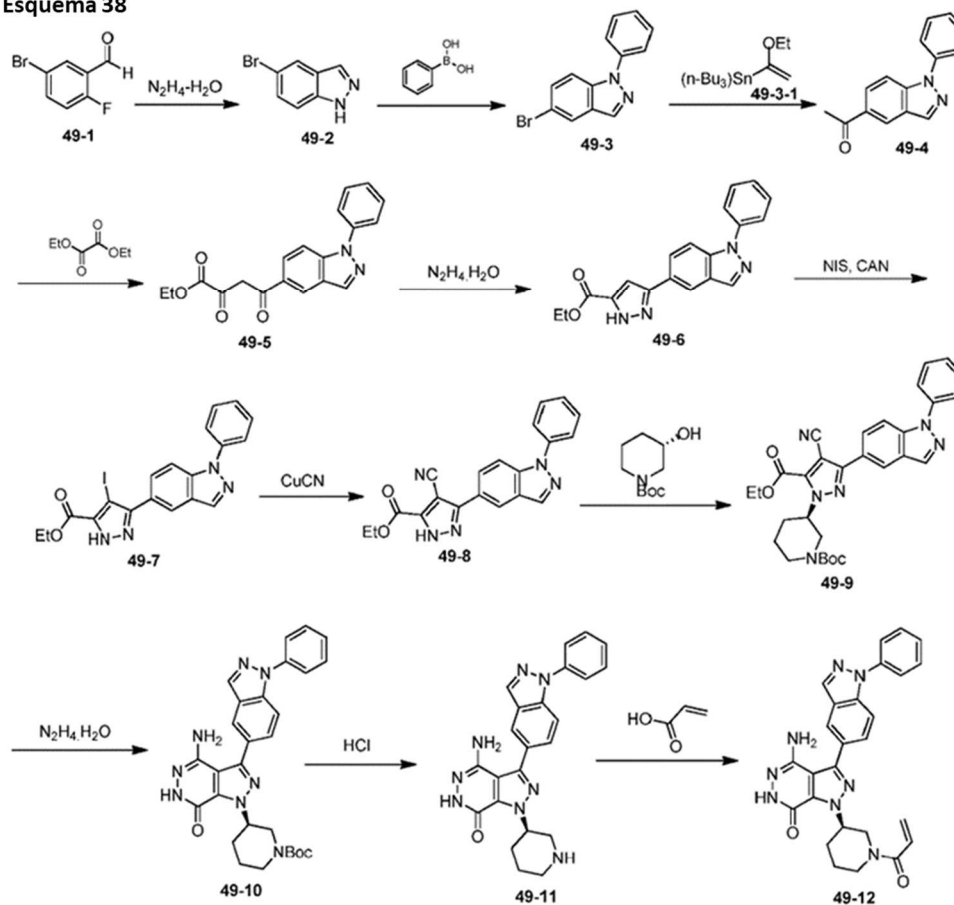
Compuesto **48-5**

A una mezcla de HATU (28,9 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió ácido acrílico (8,6 mg, 0,12 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **48-4** (50 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 12 h. A la mezcla se le añadió agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (5 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **48-5** (sólido amarillo, 15 mg, Rendimiento 27%).

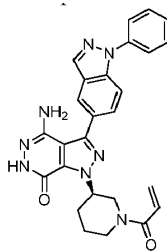
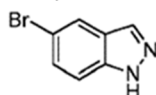
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 9,62 (sa, 1H), 7,56 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,05 (dd, *J*=8,2, 17,5 Hz, 5H), 6,30-6,23 (m, 1H), 6,17-6,06 (m, 1H), 6,00-5,92 (m, 1H), 5,61 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,49 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 4,31-4,06 (m, 4H), 2,95 (t, *J*=8,9 Hz, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H).

LCMS (ESI) *m/z*: 469 (M+1).

Esquema 38

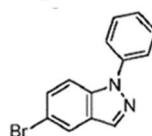


Ejemplo 47

Compuesto **49-2**

- 5 A $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 30 mL) se añadió el compuesto **49-1** (600 mg, 3 mmol), y la solución de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 12 h. Se añadieron a la solución agua (50 mL) y DCM (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **49-2** (sólido blanco, 400 mg, Rendimiento 96%).

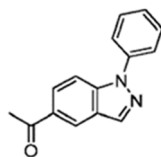
LCMS (ESI) m/z: 199 (M+2)

Compuesto **49-3**

- 10 A una solución del compuesto **49-2** (400 mg, 2 mmol), el compuesto **49-2-1** (448 mg, 4 mmol) y $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ (724 mg, 4 mmol) en DCM (20 mL), se añadió piridina (640 mg, 8 mmol) en atmósfera de oxígeno y la solución de reacción se agitó a 15°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (50 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **49-3** (sólido blanco, 100 mg, Rendimiento 96%).

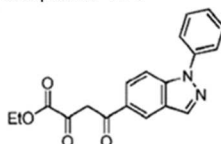
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, $J=1,32$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=7,94$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=9,04$ Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 273 (M+1).

Compuesto **49-4**

- 20 A una solución del compuesto **49-3** (3 g, 11 mmol) en dioxano (40 mL) se añadió el compuesto **49-3-1** (5,6 g, 15,4 mmol) y $\text{Ph}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (400 mg, 0,55 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 12 h. A esta mezcla se le añadió una solución de HCl al 10 % (50 mL). La solución resultante se agitó a 20°C durante 1 h, seguido de extracción con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **49-4** (sólido blanco, 1,8 g, Rendimiento 70%).

LCMS (ESI) m/z: 237 (M+1).

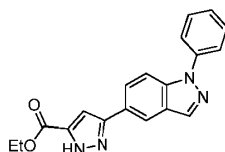
Compuesto **49-5**

A una solución del compuesto **49-4** (1,8 g, 7,6 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió NaH (0,37 g, 9,15 mmol) y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió oxalato de dietilo (2,2 g, 15,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 min. La solución de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 2) y después se lavó con agua (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **49-5** (sólido amarillo, 2,2 g, Rendimiento 86%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=1,00, 9,03 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=9,03 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,03 Hz, 2H), 7,59 (t, *J*=7,78 Hz, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,43 (q, *J*=7,19 Hz, 2H), 1,44 (t, *J*=7,28 Hz, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 337 (M+1).

Compuesto **49-6**

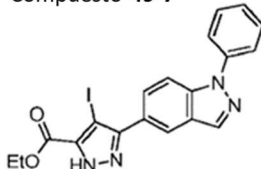


A una solución del compuesto **49-5** (2 g, 5,96 mmol) en EtOH se añadió HOAc (10 mL) y la mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 h, después de lo cual se añadió N₂H₄·H₂O (85 %, 3 g, 29,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) a esta mezcla y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **49-6** (sólido amarillo, 1,9 g, Rendimiento 96%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,74 (d, *J*=7,50 Hz, 2H), 7,56 (t, *J*=7,83 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,43 (q, *J*=7,06 Hz, 2H), 1,43 (t, *J*=7,17 Hz, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 333 (M+1).

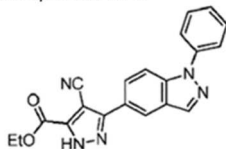
Compuesto **49-7**



A una solución del compuesto **49-6** (2,1 g, 6,25 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió N-yodosuccinimida (1,4 g, 6,25 mmol) y CAN (0,34 g, 0,63 mmol) y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (100 mL) a esta mezcla y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **49-7** (sólido amarillo, 2,8 g, rendimiento 98%).

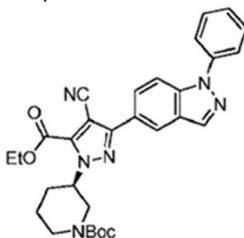
LCMS (ESI) *m/z*: 459 (M+1).

Compuesto **49-8**



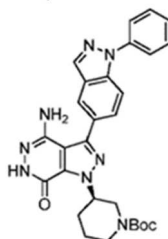
A una solución del compuesto **49-7** (2,8 g, 6,1 mmol) en DMF (30 mL) se añadió CuCN (1,1 g, 12,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (438 mg, 0,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t. y se añadió agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 2) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **49-8** (aceite negro, 600 mg, Rendimiento 27,5%) como producto crudo.

LCMS (ESI) *m/z*: 358 (M+1).

Compuesto **49-9**

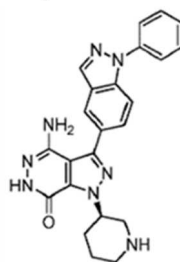
A la solución de THF (10 mL) se le añadió PPh₃ (890 mg, 3,4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (445 mg, 3,4 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió una solución del compuesto **49-8** (600 mg, 1,7 mmol) en THF (5 mL) y la solución de reacción resultante se agitó durante 30 min. Después se añadió gota a gota una solución del compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (512 mg, 2,55 mmol) en THF (5 mL) y la solución de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NH₄Cl saturada (50 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **49-9** (sólido blanco, 500 mg, Rendimiento 56%).

LCMS (ESI) m/z: 485 (M+1-56).

Compuesto **49-10**

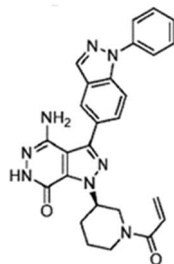
El compuesto **49-9** (500 mg, 0,9 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 10 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadieron a esta mezcla agua (50 mL) y DCM (20 mL), y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **49-10** (sólido blanco, 450 mg, Rendimiento 88%).

LCMS (ESI) m/z: 527 (M+1)

Compuesto **49-11**

El compuesto **49-10** (450 mg, 0,85 mmol) se añadió en una solución de HCl al 10 % (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó y se añadió agua (2 mL) al residuo. Después, el residuo se extrajo con EtOAc (3 mL x 2) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **49-11** (sólido blanco, 280 mg, Rendimiento 77%).

LCMS (ESI) m/z: 427 (M+1).

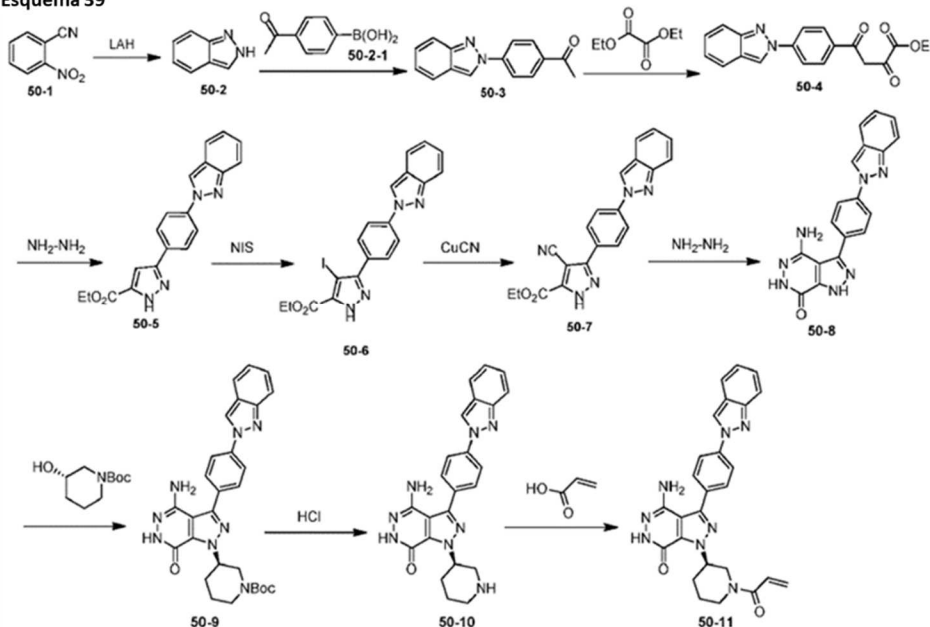
Compuesto **49-12**

A una mezcla de HATU (44,58 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (30,3 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió ácido acrílico (8,45 mg, 0,12 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **49-11** (50 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **49-12** (sólido amarillo, 32 mg, Rendimiento 56,8%).

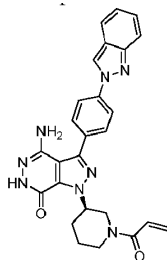
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,40-7,23 (m, 2H), 7,15 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*=8,3, 12,0 Hz, 4H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,14 (t, *J*=16,3 Hz, 1H), 5,73-5,63 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J*=4,0, 9,2 Hz, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,99 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,40 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 2,27 (d, *J*=4,9 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,69 (sa, 1H).

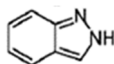
LCMS (ESI) *m/z*: 481 (M+1).

Esquema 39



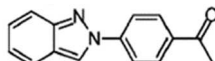
Ejemplo 48



Compuesto **50-2**

- 5 A una solución del compuesto **50-1** (2 g, 13,6 mmol) en THF (25 mL) se añadió lentamente LAH en polvo (500 mg, 13,6 mmol) en porciones a 0°C y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NaOH (25 mL, 1 N) a esta solución y la solución resultante se agitó durante 2 h seguido de filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (25 mL x 5) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-2** (sólido amarillo, 0,75 g, Rendimiento 56,8 %).

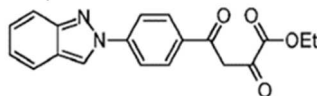
LCMS (ESI) m/z: 119 (M+1).

Compuesto **50-3**

- 10 A una solución del compuesto **50-2** (750 mg, 6,4 mmol) y el compuesto **50-2-1** (1050 mg, 6,4 mmol) en THF (20 mL) se añadió Cu(Ac)₂ (2300 mg, 12,8 mmol) y piridina (5 mL) en atmósfera de oxígeno, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (40 mL) a la mezcla y la solución resultante se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-3** (aceite marrón, 400 mg, Rendimiento 37,5%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,32 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,94 Hz, 2H), 7,63 (d, J=9,04 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 1H).

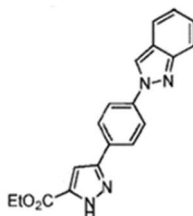
LCMS (ESI) m/z: 237 (M+1).

Compuesto **50-4**

- 20 A una solución del compuesto **50-3** (400 mg, 1,7 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (80 mg, 3,4 mmol) y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió oxalato de dietilo (250 mg, 1,7 mmol) y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (50 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-4** (sólido amarillo, 280 mg, Rendimiento 49%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (dd, J=1,00, 9,03 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,03 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,59 (t, J=7,78 Hz, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,19 Hz, 2H), 1,44 (t, J=7,28 Hz, 3H).

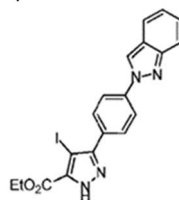
LCMS (ESI) m/z: 337 (M+1).

Compuesto **50-5**

- 30 El compuesto **50-4** (25 mg, 0,07 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 11 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a esta mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **50-5** (sólido amarillo, 10 mg, Rendimiento 40%).

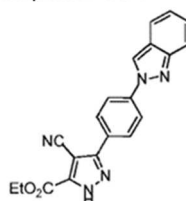
- 35 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,74 (d, J=7,50 Hz, 2H), 7,56 (t, J=7,83 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,06 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7,17 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 333 (M+1).

Compuesto **50-6**

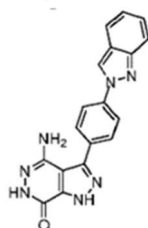
5 A una solución del compuesto **50-5** (100 mg, 0,3 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió N-yodosuccinimida (68 mg, 1,4 mmol) y CAN (17 mg, 0,3 mmol) y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (10 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-6** (sólido amarillo, 60 mg, Rendimiento 43,5%).

LCMS (ESI) m/z: 459 (M+1).

Compuesto **50-7**

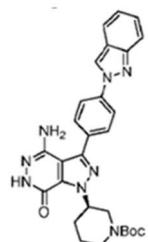
10 A una solución del compuesto **50-6** (300 mg, 0,7 mmol) en DMF (20 mL) se añadió CuCN (180 mg, 2,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,07 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t. y se añadió agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-7** (sólido amarillo, 60 mg, Rendimiento 37,5%).

15 LCMS (ESI) m/z: 358 (M+1).

Compuesto **50-8**

20 El compuesto **50-7** (105 mg, 0,29 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 2 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 6 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a esta mezcla y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **50-8** (aceite amarillo, 90 mg, Rendimiento 69%).

LCMS (ESI) m/z: 344 (M+1).

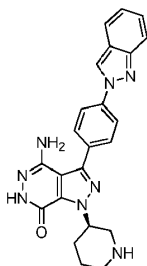
Compuesto **50-9**

25 A una solución del compuesto **50-8** (950 mg, 1,65 mmol) en THF (15 mL) se añadió PPh₃ (519 mg, 1,98 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (259 mg, 1,98 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se

- 5 agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (398 mg, 1,98 mmol) en THF (5 mL). Después, la solución resultante se calentó a 25°C y se agitó durante 14 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (15 mL) a esta mezcla y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **50-9** (aceite marrón, 50 mg, Rendimiento 34,5%).

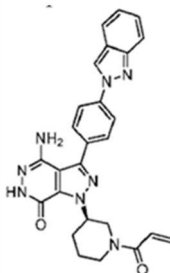
LCMS (ESI) m/z: 527 (M+1).

Compuesto **50-10**



- 10 El compuesto **50-9** (50 mg, 0,095 mmol) se añadió en una solución de HCl al 10 % (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó y se añadió agua (2 mL) al residuo. Después, el residuo se extrajo con EtOAc (5 mL x 2) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **50-10** (sólido blanco, 40 mg, Rendimiento 98%).
- 15 LCMS (ESI) m/z: 427 (M+1).

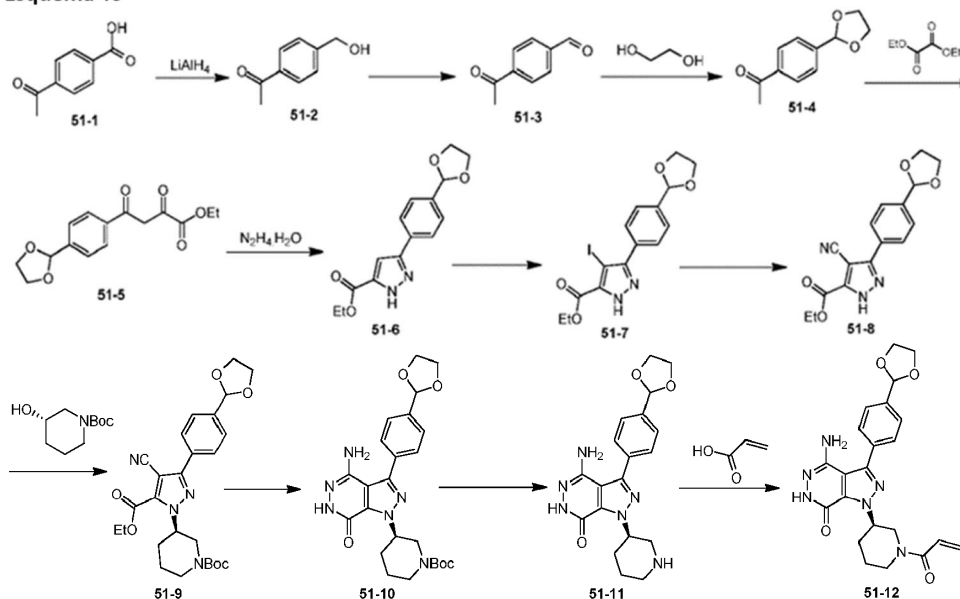
Compuesto **50-11**



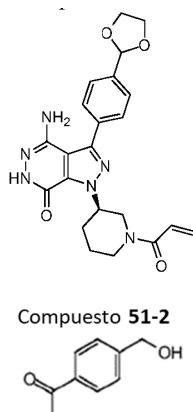
- 20 A una mezcla de HATU (94,51 mg, 248,55 µmol) y DIPEA (64,25 mg, 497,10 µmol) en DCM (10 mL) se le añadió ácido acrílico (17,91 mg, 248,55 µmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **50-10** (106,00 mg, 248,55 µmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **50-11** (sólido blanco, 27 mg, Rendimiento 21,9%).
- 25 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,66 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,16 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,3, 12,0 Hz, 4H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,14 (t, J=16,3 Hz, 1H), 5,73 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,50 (dd, J=4,0, 9,2 Hz, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,99 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,40 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,27 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,69 (sa, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 481 (M+1).

Esquema 40



Ejemplo 49



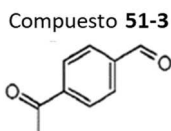
5

A una solución del compuesto **51-1** (5 g, 300 mmol) en THF (400 mL) se añadió lentamente LAH en polvo (1,14 g, 300 mmol) en porciones a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NaOH (1 mol/L, 400 mL) a esta solución y la solución resultante se agitó durante 2 h seguido de filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (50 mL x 5) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **51-2** (aceite amarillo, 3,5 g) que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,84-9,75 (m, 1H), 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 4,83 (q, *J*=6,4 Hz, 1H), 4,25-4,03 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 1,38 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 151 (M+1).



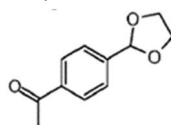
15

A una solución del compuesto **51-2** (350 mg, 2,3 mmol) en DCM (15 mL), se añadió peryodinano de Dess-Martin (990 mg, 2,3 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la TLC indicó que la reacción se había completado, se añadió agua (25 mL) a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con DCM (15 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-3** (Aceite amarillo, 250 mg, Rendimiento 71%).

20

LCMS (ESI) m/z: 149 (M+1).

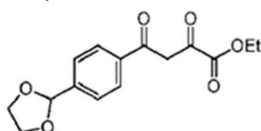
Compuesto **51-4**



A una solución del compuesto **51-3** (500 mg, 3,4 mmol) y etilenglicol (250 mg, 250 mmol) en THF (15 mL), se añadió alúmina neutra (650 mg, 6,8 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (15 mL) a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-4** (aceite amarillo, 400 mg, Rendimiento 62%).

LCMS (ESI) m/z: 193 (M+1).

Compuesto **51-5**

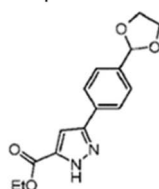


A una solución del compuesto **51-4** (75 mg, 0,39 mmol) en THF (2 mL) se añadió NaH (19 mg, 0,34 mmol) y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió oxalato de dietilo (57 mg, 0,39 mmol) y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a la solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-5** (sólido amarillo, 45 mg, Rendimiento 37,5%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, J=1,00, 9,03 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,03 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,03 Hz, 2H), 6,59 (t, J=7,78 Hz, 2H), 6,49-6,39 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,19 Hz, 2H), 1,44 (t, J=7,28 Hz, 3H).

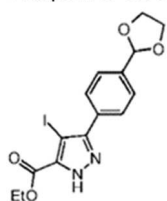
LCMS (ESI) m/z: 293 (M+1).

Compuesto **51-6**



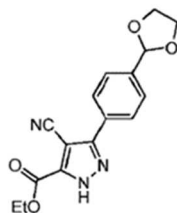
El compuesto **51-5** (45 mg, 0,15 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (24 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a esta mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **51-6** (sólido amarillo, 41 mg, Rendimiento 91%).

Compuesto **51-7**



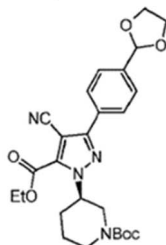
A una mezcla del compuesto **51-6** (45 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se añadió NIS (31 mg, 0,14 mmol) y CAN (7,6 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a esta mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 5). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-7** (sólido amarillo, 30 mg, Rendimiento 46,8%).

LCMS (ESI) m/z: 415 (M+1).

Compuesto **51-8**

5 A una solución del compuesto **51-7** (30 mg, 0,07 mmol) en DMF (2 mL) se añadió CuCN (18 mg, 0,21 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0,007 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t. y se añadió agua (5 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-8** (sólido amarillo, 20 mg, Rendimiento 91%).

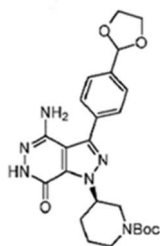
LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1).

Compuesto **51-9**

10 A una solución del compuesto **51-8** (300 mg, 9,58 mmol) en THF (15 mL) se añadió PPh₃ (300 mg, 9,58 mmol) y DIAD (125 mg, 9,58 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió una solución del compuesto (S)-1-BOC-3-Hidroxipiperidina (207 mg, 9,58 mmol) en THF (5 mL) gota a gota. Después, la solución resultante se calentó a 25°C y se agitó durante 14 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (15 mL) a esta mezcla y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-9** (aceite marrón, 180 mg, Rendimiento 38%).

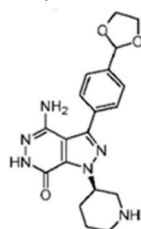
15

LCMS (ESI) m/z: 497 (M+1).

Compuesto **51-10**

20 El compuesto **51-9** (180 mg, 0,29 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 2 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 6 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a esta mezcla y la solución resultante se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **51-10** (aceite amarillo, 160 mg, Rendimiento 90%).

25 LCMS (ESI) m/z: 483 (M+1).

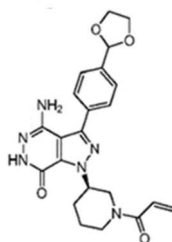
Compuesto **51-11**

El compuesto **51-10** (50 mg, 0,095 mmol) se añadió en una solución de HCl al 10 % (2 mL) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó y se añadió una solución de Na₂CO₃ saturada (3 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **51-11** (sólido blanco, 80 mg, Rendimiento 56%).

LCMS (ESI) m/z: 383 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,56 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,48-5,38 (m, 1H), 5,04 (sa, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,12 (q, J=7,2 Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,0, 12,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,70 (t, J=10,8 Hz, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,90 (dd, J=13,1, 15,6 Hz, 4H), 1,72 (sa, 4H).

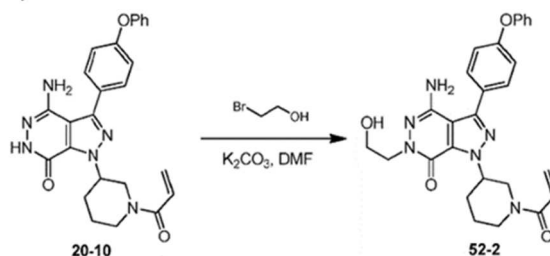
LCMS (ESI) m/z: 383 (M+1).

Compuesto **51-12**

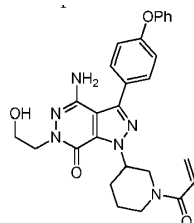
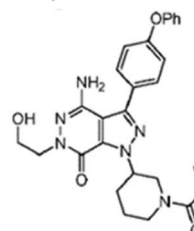
A una mezcla de HATU (33,99 mg, 104,60 μmol) y DIPEA (270,4 mg, 209,2 μmol) en DCM (5 mL) se le añadió ácido acrílico (7,54 mg, 104,60 μmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **51-11** (40 mg, 104,60 μmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **51-12** (sólido blanco, 20 mg, Rendimiento 43,81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,66 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,44 (t, J=16,3 Hz, 1H), 5,48-5,38 (m, 1H), 5,04 (sa, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,12 (q, J=7,2 Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,0, 12,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,40 (t, J=10,8 Hz, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,90 (dd, J=13,1, 15,6 Hz, 4H), 1,62 (sa, 4H).

Esquema 41



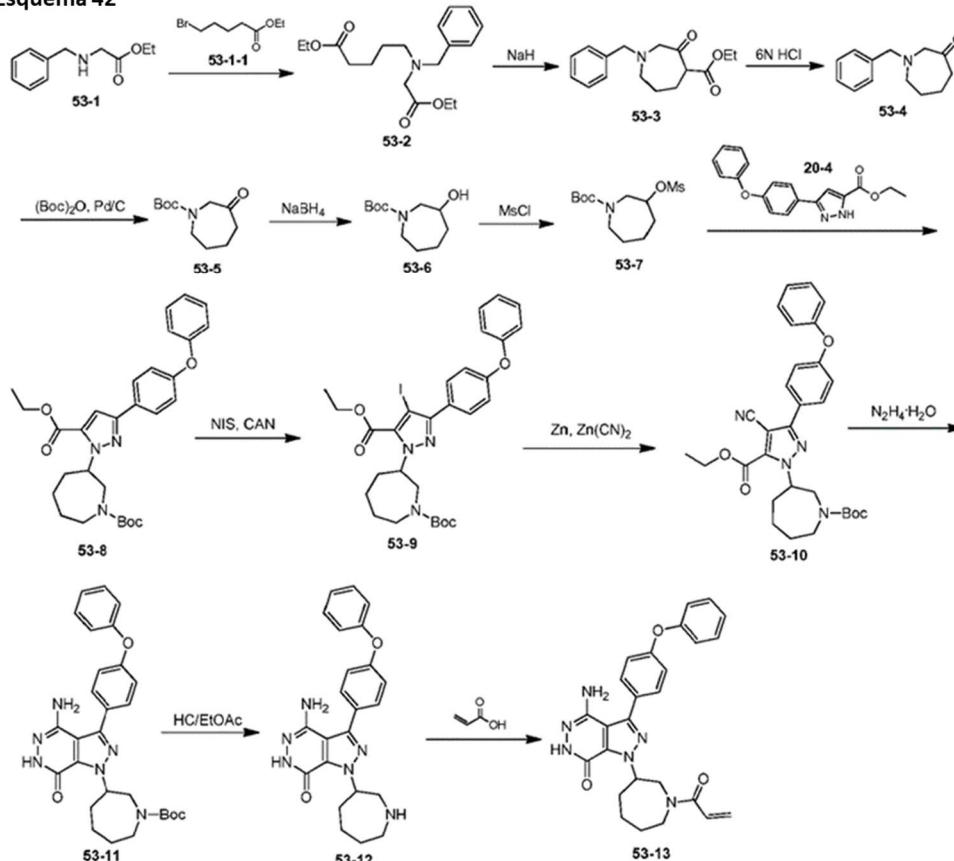
Ejemplo 50

Compuesto **52-2**

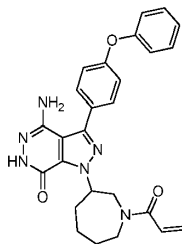
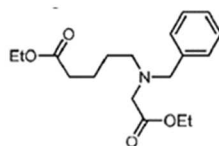
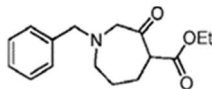
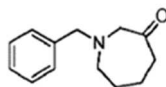
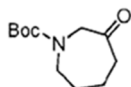
A una solución del compuesto **20-10** (70 mg, 0,154 mmol) y K_2CO_3 (84,8 mg, 0,614 mmol) en DMF (3 mL), se añadió 2-bromoetanol (57,5 mg, 0,461 mmol) y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La solución se filtró y el filtrado se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **52-2** (sólido blanco, 8,68 mg, Rendimiento 11%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,68 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J=7,78$ Hz, 2H), 7,09-7,22 (m, 5H), 6,73-6,92 (m, 1H), 6,10 (t, $J=16,56$ Hz, 1H), 5,58-5,75 (m, 1H), 5,45 (sa, 1H), 5,32 (sa, 2H), 4,78 (t, $J=5,65$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=11,54$ Hz, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,03 (sa, 3H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,96 (d, $J=12,05$ Hz, 1H), 2,18 (sa, 2H), 1,94 (d, $J=13,05$ Hz, 1H), 1,52 (sa, 1H).

Esquema 42



Ejemplo 51

Compuesto **53-2**Compuesto **53-3**Compuesto **53-4**Compuesto **53-5**

Se añadieron el compuesto **53-2** (12,5 g, 0,22 mol), el compuesto **53-1-1** (50,6 g, 0,242 mol) y TEA (26,7 g, 0,264 mol) a acetonitrilo (530 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 12 h, seguido de evaporación. Se añadió agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **53-2** (aceite amarillo, 50,5 g, Rendimiento 71%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,37-7,24 (m, 5H), 4,20-13 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,69-2,65 (s, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 6H).

A una solución del compuesto **53-2** (53,3 g, 0,166 mol) en THF (533 mL) se añadió lentamente NaH (13,3 g, 60 %, 0,332 mol) en porciones en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 12 h, seguido de evaporación y lavado con agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **53-3** (aceite amarillo, 18 g, Rendimiento 39%).

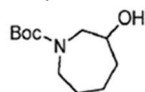
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,40-7,25 (m, 5H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,88 (t, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,72-3,67 (q, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,28-1,21 (t, 3H).

El compuesto **53-3** (18 g, 65,5 mmol) se añadió en una solución de HCl (6 mol/L, 180 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y se ajustó a un pH superior a 9 con una solución de NaOH. La solución resultante se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (10/1) (200 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **53-4** (aceite amarillo, 11,9 g, Rendimiento 89%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,38-7,27 (m, 5H), 3,72 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,76-2,71 (m, 4H), 1,75 (m, 4H)

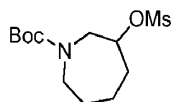
A una solución del compuesto **53-4** (5,4 g, 26,6 mmol) en MeOH (1000 mL) se añadió Pd/C húmedo (3 g, 50% de contenido de agua) y (Boc)₂O (6,4 g, 29,3 mmol) en una botella para hidrogenación y la solución de reacción se agitó en condiciones de hidrogenación (H₂, 50 psi) a r.t. durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título **53-5** (aceite, 5,6 g, Rendimiento 100%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 4,04-3,96 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 9H)

Compuesto **53-6**

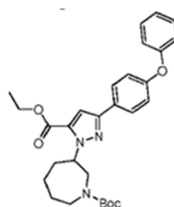
A una solución del compuesto **53-5** (5,5 g, 25,8 mmol) en MeOH (55 mL) se añadió lentamente borohidruro de sodio (NaBH_4) (0,98 g, 25,8 mmol) en porciones a 0°C . Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a un pH de 5 a 6 con una solución de HCl, seguido de filtración y extracción con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **53-6** (aceite, 4,8 g, Rendimiento 87%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 3,95-3,93 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,55-1,36 (m, 11H)

Compuesto **53-7**

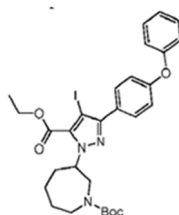
A una solución del compuesto **53-6** (4,8 g, 22,3 mmol) y TEA (4,5 g, 11,6 mmol) en DCM (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (3,8 g, 33,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 12 horas. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua y la solución se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **53-7** (aceite, 6,5 g, Rendimiento 100%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 4,90-4,85 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,50-1,27 (m, 10H)

Compuesto **53-8**

A una solución del compuesto **53-7-1** (7,65 g, 24,83 mmol) en DMF (50 mL) se añadió lentamente NaH (2,0 g, 49,65 mmol) en porciones a r.t. y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 30 min, después de lo cual se añadió una solución del compuesto **53-7** en DMF (50 mL) y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción resultante se evaporó y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **53-8** (aceite incoloro, 2,8 g, Rendimiento 22%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,81-7,79 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 5H), 5,56-5,53 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 9H), 1,30-1,27 (m, 3H).

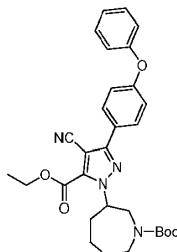
Compuesto **53-9**

A una solución del compuesto **53-8** (2,2 g, 4,36 mmol) en acetonitrilo (44 mL) se añadió NIS (0,98 g, 4,36 mmol) y CAN (358 mg, 0,65 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (30 mL) a esta mezcla y la mezcla resultante se extrajo con DCM (200 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó

para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **53-9** (aceite amarillo, 2,3 g, Rendimiento 83%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,77-7,75 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 4H), 5,42-5,36 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 12H).

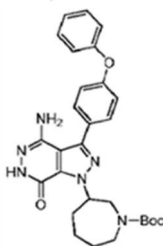
Compuesto **53-10**



A una solución del compuesto **53-9** (1,89 g, 3 mmol), zinc en polvo (390 mg, 6,0 mmol) y Zn(CN)₂ (703 mg, 6,0 mmol) en DMF (19 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (219,6 mg, 0,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (274,5 mg, 0,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 12 h, después de lo cual se añadió agua (30 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **53-10** (sólido blanco, 0,7 g, Rendimiento 44%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,97-7,95 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 4H), 5,55-5,47 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 4H), 1,56-1,54 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 12H).

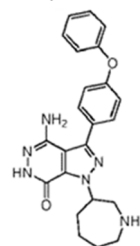
Compuesto **53-11**



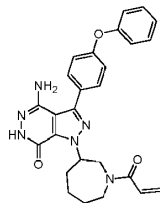
El compuesto **53-10** (300 mg, 0,57 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 5,4 mL) y la mezcla de reacción se calentó, se sometió a reflujo y se agitó durante 2 h, después de lo cual se añadieron agua (50 mL) y DCM (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **53-11** (sólido blanco, 292 mg, Rendimiento 100%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,67-7,65 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 5,83-5,70 (m, 1H), 4,13-3,88 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,51-3,23 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 12H).

Compuesto **53-12**



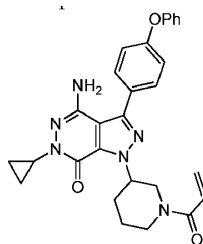
El compuesto **53-11** (292 mg, 0,57 mmol) se añadió en una solución de HCl al 10 % (6 mL) en un baño de hielo y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó y se añadió agua (2 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título **53-12** (sólido amarillo, 265 mg, Rendimiento 96%).

Compuesto **53-13**

A una mezcla de HATU (227 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (279 mg, 2,16 mmol) en DCM (12 mL) se le añadió ácido acrílico (43 mg, 0,59 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **53-12** (265 mg, 0,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (10 mL) a esta mezcla y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **53-13** (sólido blanco, 36,3 mg, Rendimiento 14%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 9,41-9,34 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 5,78-5,73 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,40-3,90 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H).

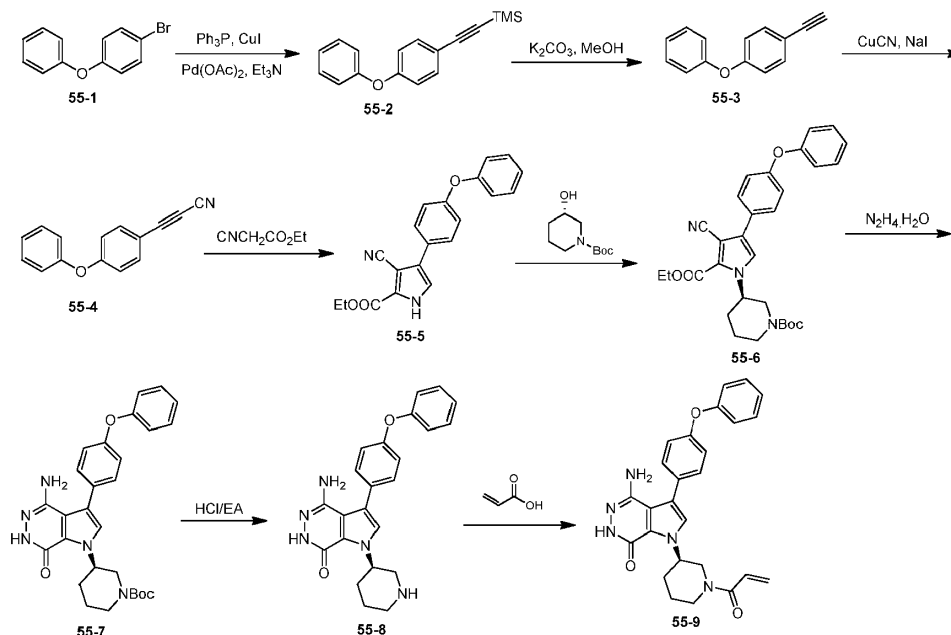
LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

Ejemplo 52

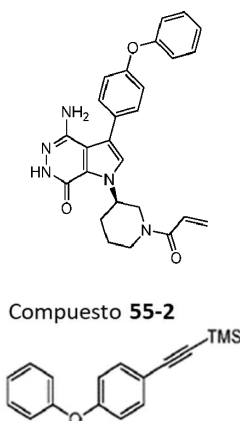
En el Ejemplo 52, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 50.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,69 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,670 (s, 2H), 7,115-7,466 (m, 5H), 6,822-6,867 (m, 1H), 6,04-6,19 (m, 1H), 5,59-5,77 (m, 1H), 5,42-5,56 (m, 1H), 5,28 (sa, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,22-4,41 (m, 1H), 3,89-4,11 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 1H), 2,083-2,094 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,03 (sa, 2H), 0,871-0,890 (m, 2H).

Esquema 43



Ejemplo 53



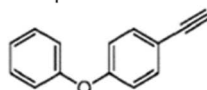
5

10

A una solución del compuesto **55-1** (16 g, 64 mmol) en TEA (160 mL) se añadió PPh_3 (1,68 g, 6,4 mmol), yoduro cuproso (0,6 g, 3,2 mmol), acetato de paladio (0,72 g, 3,2 mmol) y trimetilclorosilano (10,7 g, 96 mmol) y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 12 h, después de lo cual se añadió agua (100 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **55-2** (sólido amarillo, 15 g, Rendimiento 88%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,45 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,04 (d, $J=7,78$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 0,27 (s, 9H).

Compuesto 55-3

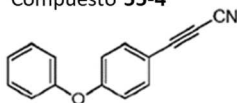


15

A una solución del compuesto **55-2** (15,2 g, 57,1 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió K_2CO_3 (3,9 g, 28,5 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 3 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **55-3** (aceite amarillo, 9 g, Rendimiento 81,8%).

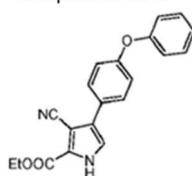
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,46 (d, $J=9,03$ Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,04 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 3,74 (s, 1H).

Compuesto **55-4**

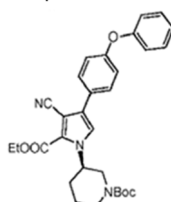
5 A un matraz de 3 bocas de 250 mL se le añadió lentamente acetonitrilo (30 mL) y dimetilsulfóxido (60 mL) seguido de CuCN (5,6 g, 61,8 mmol), yoduro de sodio (NaI) (0,68 g, 4,4 mmol), el compuesto **10-3** (6 g, 30,9 mmol) y trimetilclorosilano (6,68 g, 61,8 mmol), y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. A esta solución se le añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **55-4** (aceite amarillo, 3,36 g, Rendimiento 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,59 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, J=7,78 Hz, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H).

Compuesto **55-5**

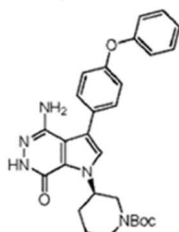
10 A una solución de 1,3-bis(difenilfosfina) propano (0,35 g, 0,86 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió isocianoacetato de etilo (0,98 g, 8,67 mmol) y el compuesto **55-4** (1,9 g, 8,67 mmol) y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 5 h, después de lo cual se añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **55-5** (aceite amarillo, 1,4 g, Rendimiento 50%).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,95 (sa, 1H), 7,62 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,78 Hz, 3H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J=6,53, 2,01 Hz, 4H), 4,48 (q, J=7,19 Hz, 2H), 1,45-1,50 (m, 3H).

Compuesto **55-6**

20 A una solución del compuesto **55-5** (3,6 g, 7,32 mmol) en THF (10 mL) se añadió PPh₃ (0,9 g, 3,6 mmol) y DIAD (0,7 g, 3,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del compuesto **55-5-1** (0,58 g, 2,9 mmol) en THF (5 mL) y la solución resultante se calentó a 25°C y se agitó durante 16 h. Se añadió agua (10 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **55-6** (aceite marrón, 4 g, Rendimiento 90%).

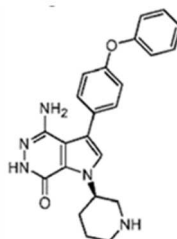
25 LCMS (ESI) m/z: 516 (M+1).

Compuesto **55-7**

30 El compuesto **55-6** (0,5 g, 0,97 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 20 mL) y la solución de reacción se calentó a 120°C y se agitó durante 3 h, después de lo cual se añadieron agua (50 mL) y DCM (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se lavó con PE para dar el compuesto del título **55-7** (sólido blanco, 480 mg) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1)

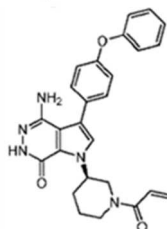
Compuesto **55-8**



5 A una solución saturada de HCl-EtOAc (10 mL) se le añadió el compuesto **55-7** (0,5 g, 0,99 mmol) y la solución de reacción se agitó a 18°C durante 2 h, seguido de filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se evaporó para dar el compuesto del título **55-8** (sólido blanco, 200 mg, Rendimiento 100%).

LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1).

Compuesto **55-9**

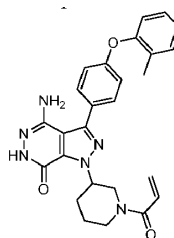


10 A una mezcla de HATU (0,42 g, 1,1 mmol) y DIPEA (0,46 g, 3,6 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió ácido acrílico (79 mg, 1,1 mmol) y el compuesto **55-8** (0,5 g, 0,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 18°C durante 1,5 h, después de lo cual se añadió agua (30 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **55-9** (sólido blanco, 6,4 mg, Rendimiento 2%).

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,617 (s, 1H), 7,428-7,505 (m, 2H), 7,389-7,049 (m, 2H), 7,173-7,191 (m, 1H), 7,067-7,106 (m, 3H), 6,80-6,98 (m, 1H), 6,19-6,27 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 5,44-5,55 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 1,99-2,17 (m, 2H), 1,73-1,95 (s, 1H), 1,24-1,30 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 456 (M+1).

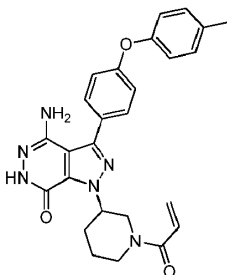
Ejemplo 54



20 En el Ejemplo 54, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 9,921 (s, 1H), 7,608-7,587 (d, 2H), 7,316-7,298 (d, 1H), 7,239-7,220 (d, 1H), 7,166-7,149 (d, 1H), 7,042-7,000 (d, 3H), 6,644-6,616 (d, 1H), 6,288-6,247 (d, 1H), 5,661 (s, 1H), 5,501 (s, 1H), 4,706 (s, 3H), 4,297-4,006 (s, 1H), 3,615 (s, 1H), 3,507-3,203 (s, 1H), 2,862 (s, 1H), 2,261 (s, 1H), 2,019 (s, 3H), 1,984 (s, 1H), 1,776 (s, 1H).

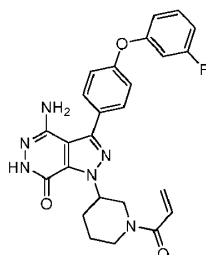
LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

Ejemplo 55

En el Ejemplo 55, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

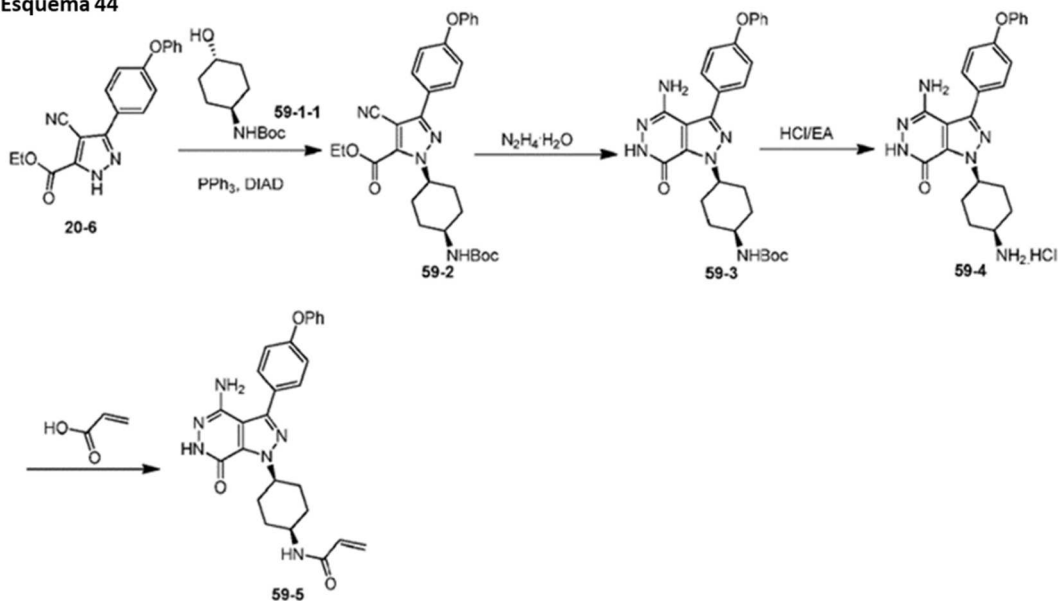
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,615-7,594 (d, 1H), 7,214-7,193 (d, 2H), 7,117-7,096 (d, 2H), 7,004-6,983 (d, 2H), 6,616 (s, 2H), 6,294-6,252 (d, 1H), 5,676 (s, 1H), 5,492 (s, 1H), 4,843 (s, 1H), 4,602 (s, 1H), 4,442 (s, 1H), 4,321 (s, 2H), 3,987 (s, 1H), 3,615-3,214 (s, 2H), 2,866 (s, 1H), 2,259 (s, 3H), 2,019-1,986 (d, 1H), 1,775 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

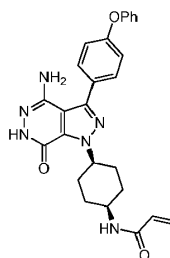
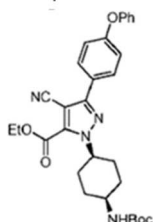
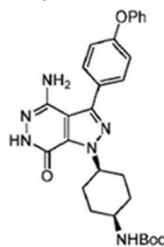
Ejemplo 56

En el Ejemplo 56, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,374 (s, 1H), 7,676-7,655 (d, 2H), 7,365-7,327 (q, 1H), 7,182-7,161 (d, 2H), 6,889-6,854 (m, 2H), 6,812-6,806 (d, 1H), 6,785-6,781 (m, 1H), 6,275-6,234 (m, 1H), 5,698-5,613 (m, 1H), 5,495 (s, 1H), 4,931 (s, 2H), 4,592-4,543 (m, 0,5H), 4,321-4,289 (m, 0,5H), 3,971 (m, 0,5H), 3,640-3,506 (m, 1H), 3,213 (m, 0,5H), 2,872 (m, 0,5H), 2,400-2,248 (m, 2H), 2,018-1,985 (m, 1H), 1,769-1,739 (m, 1H).

Esquema 44

Ejemplo 57

Compuesto **59-2**Compuesto **59-3**

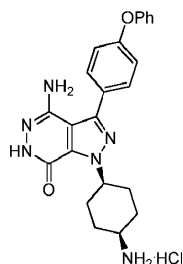
A una solución del compuesto **20-6** (100 mg, 0,3 mmol) y PPh_3 (118 mg, 0,145 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió DIAD (59 mg, 0,45 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **59-1-1** (96,8 mg, 0,45 mmol). Después, la solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NH_4Cl saturada (aq., 10 mL) a esta solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **59-2** (sólido blanco, 50 mg, Rendimiento 31%).

LCMS (ESI) m/z : 531 ($M+1$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,96 (d, $J=8,38$ Hz, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,15 (t, $J=7,39$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1=12,13$, $J_2=8,38$ Hz, 4H), 5,19 (sa, 1H), 4,82 (sa, 1H), 4,47 (q, $J=7,06$ Hz, 2H), 3,88 (sa, 1H), 2,07-2,21 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 9H), 1,21-1,29 (m, 3H)

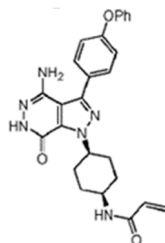
El Ejemplo **59-2** (80 mg, 0,15 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85%, 2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 5 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió hasta r.t. y se diluyó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (20 mL), y la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **59-3** (50 mg, Rendimiento 64 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (ESI) m/z : 517 ($M+1$).

Compuesto **59-4**

El compuesto **59-3** (50 mg, 0,01 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (2 mL, 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se sometió a evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **59-4** (55 mg, Rendimiento 64 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

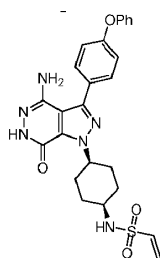
LCMS (ESI) m/z: 431 (M+1).

Compuesto **59-5**

Se disolvieron ácido acrílico (10 mg, 0,1 mmol), HATU (57,3 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,1 mL) en DCM anhidro (2 mL) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **59-4** (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **59-5** (6 mg, Rendimiento 23,5%).

LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,16 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,60 Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,60 Hz, 2H), 7,08 (d, J=7,94 Hz, 2H), 6,31-6,40 (m, 1H), 6,27 (d, J=10,14 Hz, 1H), 5,65 (dd, J₁=9,92 Hz, J₂=1,54 Hz, 1H), 4,43 (sa, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 4H), 1,79 (t, J=13,23 Hz, 2H)

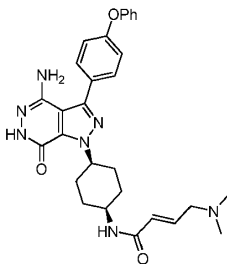
Ejemplo 58

En el Ejemplo 58, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 57.

LCMS (ESI) m/z: 507 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,69 (d, J=8,60 Hz, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,07-7,19 (m, 4H), 6,68 (dd, J=10,03, 16,43 Hz, 1H), 6,15 (d, J=16,54 Hz, 1H), 5,94 (d, J=9,92 Hz, 1H), 3,46-3,55 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,87-2,09 (m, 2H), 1,80 (t, J=13,56 Hz, 1H).

Ejemplo 59

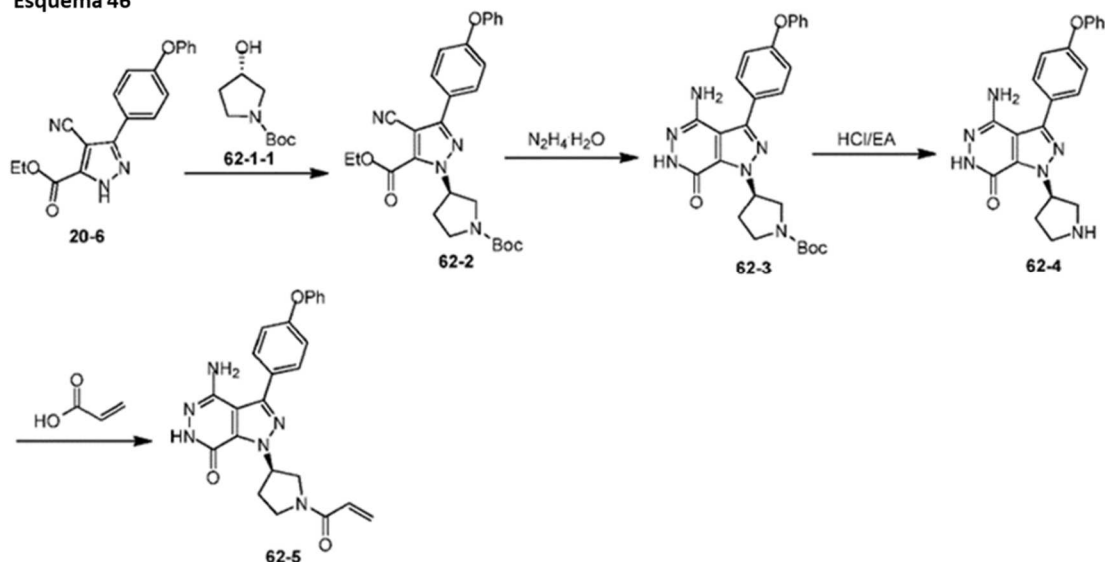


En el Ejemplo 59, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 57.

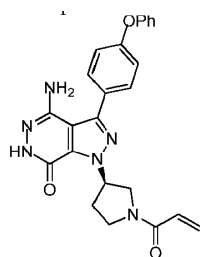
LCMS (ESI) m/z : 528 (M+1).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,23-6,99 (m, 5H), 6,85-6,69 (m, 1H), 6,26 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 5,49 (sa, 1H), 4,13 (sa, 1H), 3,23 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,01 (t, $J=13,7$ Hz, 4H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,36 (d, $J=6,6$ Hz, 2H)

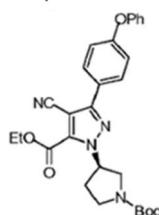
Esquema 46



Ejemplo 60



Compuesto 62-2

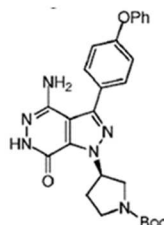


Al compuesto **20-6** (1,0 g, 3,0 mmol) y PPh_3 (1,1 g, 5,4 mmol) en DCM anhidro (25 mL) se añadió DIAD (0,91 g, 4,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **62-1-1** (0,84 g, 4,5 mmol). La solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 12 h. Después de

que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió NH_4Cl saturado (aq., 200 ml) a esta solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **62-2** (sólido blanco, 1,3 g, Rendimiento 86,7%).

LCMS (ESI) m/z: 503 (M+1).

Compuesto **62-3**

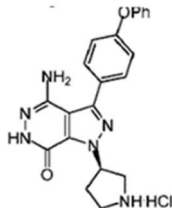


El compuesto **62-2** (400 mg, 0,8 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 12 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL) tres veces y la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **62-3** (180 mg, Rendimiento 46 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (ESI) m/z: 489 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,64 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,14 (t, $J=7,39$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J=8,71$ Hz, 4H), 4,08 (q, $J=7,06$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J=3,53$ Hz, 2H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 2H), 1,42 (d, $J=8,16$ Hz, 9H)

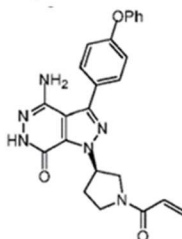
Compuesto **62-4**



El compuesto **62-3** (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (2 mL, 4 M), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se secó por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **62-4** (55 mg, crudo) que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

LCMS (ESI) m/z: 389 (M+1)

Compuesto **62-5**

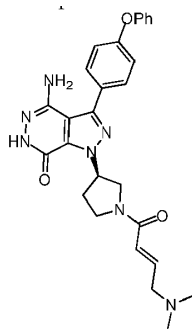


El compuesto **62-4** (50 mg, 0,128 mmol, crudo), HATU (73 mg, 14 mmol) y DIPEA (41 mg, 0,384 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N_2 y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **62-4-1** (14 mg, 0,193 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL) una vez, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **62-5** (17 mg, Rendimiento 30%).

LCMS (ESI) m/z : 443 ($M+1$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,63-7,67 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 4H), 6,53-6,71 (m, 1H), 6,16-6,36 (m, 1H), 5,68-5,78 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 1H)

5 Ejemplo 61

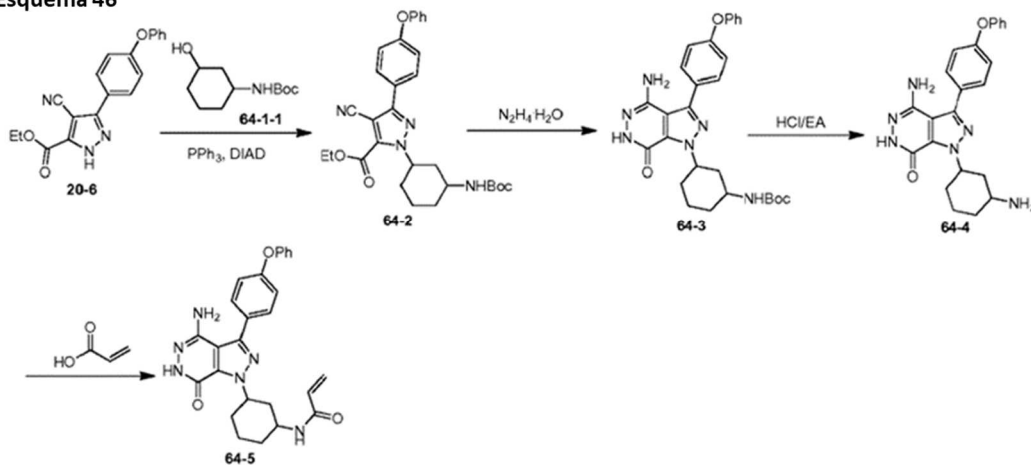


En el Ejemplo 61, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 60.

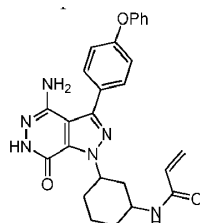
LCMS (ESI) m/z : 500 ($M+1$).

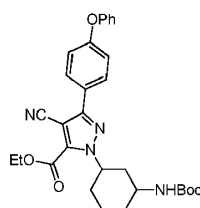
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,64 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J=7,8$ Hz, 3H), 6,81 (dd, $J=5,9, 15,2$ Hz, 1H), 6,53-6,39 (m, 1H), 6,24-6,16 (m, 1H), 4,15 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,88 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J=6,5, 12,1$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J=6,6, 13,4$ Hz, 2H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 2H)

Esquema 46



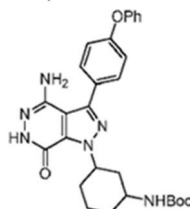
Ejemplo 62



Compuesto **64-2**

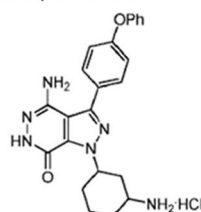
A una solución del compuesto **64-1** (300 mg, 0,7 mmol) y PPh_3 (354 g, 1,35 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió DIAD (272 mg, 1,35 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **64-1-1** (290 mg, 1,35 mmol). La solución de reacción resultante se calentó a r.t. y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NH_4Cl saturada (aq., 50 ml) a esta solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **64-2** (sólido blanco, 380 mg, Rendimiento 79,6%).

LCMS (ESI) m/z: 431 (M-100).

Compuesto **64-3**

El compuesto **64-2** (380 mg, 0,72 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 4 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 8 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **64-3** (300 mg, Rendimiento 81 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

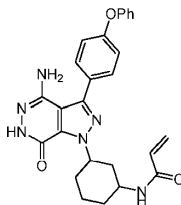
LCMS (ESI) m/z: 517 (M+1)

Compuesto **64-4**

El compuesto **64-3** (300 mg, 0,58 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (6 mL, 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h. Después de que LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **64-4** (260 mg, crudo) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (ESI) m/z: 452 (M+1).

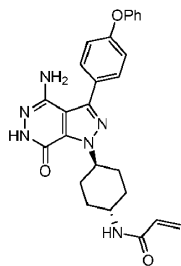
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,63-7,76 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 2H), 7,02-7,25 (m, 5H), 5,72 (t, $J=4,65$ Hz, 1H), 3,98-4,13 (m, 1H), 2,42-2,65 (m, 1H), 1,85-2,31 (m, 4H), 1,55-1,83 (m, 1H)

Compuesto **64-5**

El compuesto **64-4** (100 mg, 0,24 mmol, crudo), HATU (137 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (78,4 mg, 0,72 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (5 mL) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió ácido acrílico (26 mg, 0,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se lavó con agua (230 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **64-5** (60 mg, Rendimiento 18%).

LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

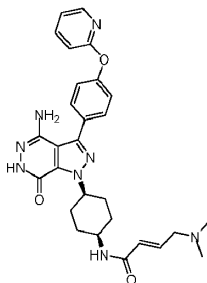
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,71 (d, J=9,03 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,05-7,24 (m, 5H), 6,34-6,49 (m, 1H), 6,18-6,31 (m, 1H), 5,68 (dd, J=1,51, 10,04 Hz, 1H), 4,51 (sa, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 3,20 (d, J=7,53 Hz, 1H), 2,30-2,47 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J=6,02 Hz, 2H), 1,71-1,97 (m, 3H)

Ejemplo 63

En el Ejemplo 63, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 57.

LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,16 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,60 Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,60 Hz, 2H), 7,08 (d, J=7,94 Hz, 2H), 6,31-6,40 (m, 1H), 6,27 (d, J=10,14 Hz, 1H), 5,65 (dd, J₁=9,92 Hz, J₂=1,54 Hz, 1H), 4,43 (sa, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 4H), 1,79 (t, J=13,23 Hz, 2H)

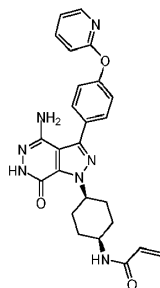
Ejemplo 64

En el Ejemplo 64, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 39.

LCMS (ESI) m/z: 529 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,17 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,03 Hz, 1H), 6,71-6,88 (m, 1H), 6,34 (d, J=15,56 Hz, 1H), 5,47-5,62 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (sa, 1H), 2,49 (sa, 6H), 2,27-2,41 (m, 2H), 2,06 (t, J=12,30 Hz, 4H), 1,80-1,95 (m, 2H)

Ejemplo 65

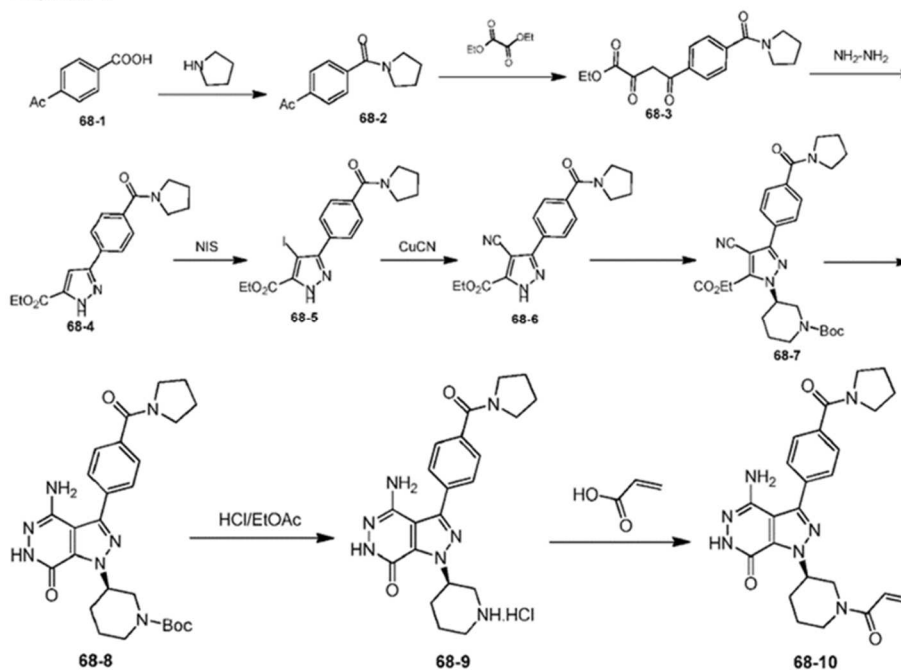


En el Ejemplo 65, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 39.

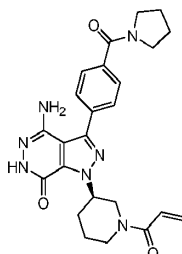
LCMS (ESI) m/z: 472 (M+1).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,22 (d, $J=3,51$ Hz, 1H), 7,65-7,81 (m, 2H), 7,31 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 6,98-7,11 (m, 2H), 6,71 (sa, 1H), 6,18-6,44 (m, 2H), 5,67 (d, $J=10,04$ Hz, 1H), 5,24 (sa, 1H), 4,42 (sa, 1H), 4,38 (s., 2H), 2,32-2,49 (m, 2H), 2,03 (t, $J=14,05$ Hz, 4H), 1,81 (sa, 2H)

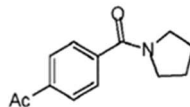
Esquema 47



Ejemplo 66



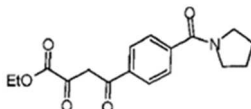
Compuesto 68-2



Se disolvieron pirrolidina (1,3 g, 18,27 mmol), HATU (6,95 g, 18,2 mmol) y DIPEA (4,72 g, 36,5 mmol) en DCM anhidro (20 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **68-1** (2,0 g, 12,18 mmol). La solución de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (150 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) una vez, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **68-2** (sólido amarillo claro, 2,0 g, rendimiento 88%).

LCMS (ESI) m/z: 218 (M+1)

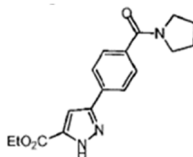
Compuesto **68-3**



El compuesto **68-2** (1,7 g, 7,82 mmol) y oxalato de dietilo (2,86 g, 19,5 mmol) se disolvieron en THF anhidro (20 mL) y la solución de reacción se calentó a 85°C y se agitó durante 10 min bajo N₂ atmósfera, después de lo cual se añadió lentamente NaH (0,56 g, 14,0 mmol, pureza 60%) y la solución resultante se agitó durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NH₄Cl saturada (aq., 100 mL) a esta solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **68-3** (sólido blanco, 800 mg, Rendimiento 32,4%).

LCMS (ESI) m/z: 318 (M+1)

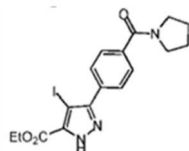
Compuesto **68-4**



A una solución del compuesto **68-3** (1,9 g, 5,99 mmol) y HOAc (3,8 mL) en EtOH (3,8 mL) se añadió lentamente N₂H₄·H₂O al 80% (0,6 g, 17,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **68-4** (sólido amarillo claro, 1,6 g, Rendimiento 85,3%).

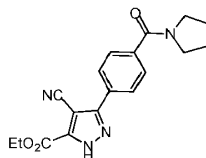
LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1)

Compuesto **68-5**



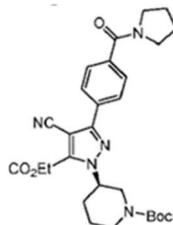
El compuesto **68-4** (1,5 g, 4,79 mmol), NIS (1,08 g, 4,79 mmol) y CAN (394 mg, 0,72 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (12 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **68-5** (sólido amarillo claro, 1,5 g, Rendimiento 71,3%).

LCMS (ESI) m/z: 440 (M+1)

Compuesto **68-6**

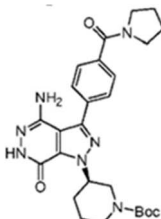
A una solución del compuesto **68-5** (520 mg, 1,18 mmol), cianuro cúprico ($\text{Cu}(\text{CN})_2$) (211 mg, 2,36 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43 mg, 0,59 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se calentó a 100°C y se dejó reaccionar durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y la reacción se paró con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **68-6** (sólido blanco, 200 mg, Rendimiento 50%).

LCMS (ESI) m/z: 339 (M+1)

Compuesto **68-7**

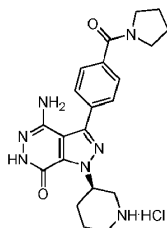
A una solución del compuesto **68-6** (200 mg, 0,59 mmol) y PPh_3 (310 mg, 1,18 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió DIAD (239 mg, 1,18 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (238 mg, 1,18 mmol). Después, la solución resultante se calentó a r.t. y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió una solución de NH_4Cl saturada (aq., 20 mL) a esta mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **68-7** (sólido blanco, 180 mg, Rendimiento 60%).

LCMS (ESI) m/z: 522 (M-100)

Compuesto **68-8**

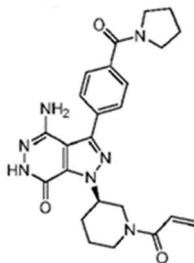
El compuesto **68-7** (100 mg, 0,38 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 4 mL), y la solución de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 8 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **68-8** (60 mg, Rendimiento 61%) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (ESI) m/z: 408 (M+1)

Compuesto **69-9**

El compuesto **68-8** (60 mg, 0,12 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (5 mL, 4 M) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **68-9** (40 mg, crudo) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (ESI) m/z: 408 (M+1)

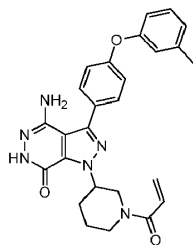
Compuesto **68-10**

Se disolvieron ácido acrílico (4 mg, 0,05 mmol), HATU (21 mg, 0,05 mmol) y DIPEA (28,5 mg, 0,22 mmol) en DCM anhidro (5 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **68-9** (15 mg, 0,036 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL) una vez, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **68-10** (6 mg, Rendimiento 35,4%).

LCMS (ESI) m/z: 462 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,81 (d, J=8,16 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,16 Hz, 2H), 6,66-6,90 (m, 1H), 6,15 (t, J=17,20 Hz, 1H), 5,59-5,80 (m, 1H), 5,53 (sa, 1H), 4,18-4,40 (m, 2H), 3,74-3,90 (m, 1H), 3,62 (t, J=6,84 Hz, 3H), 3,52 (t, J=6,51 Hz, 2H), 2,29 (d, J=4,63 Hz, 2H), 1,89-2,13 (m, 6H)

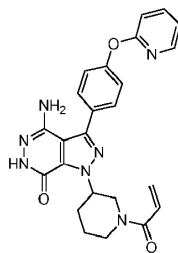
Ejemplo 67



En el Ejemplo 67, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,90 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,646-7,648 (d, 2H), 7,015-7,150 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,793-6,835 (m, 1H), 6,151-6,240 (m, 1H), 5,66-5,81 (m, 1H), 5,14-5,25 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 3,121-3,174 (m, 1H), 2,507 (s, 3H), 2,274 (s, 2H), 1,2055 (s, 1H), 1,676 (s, 1H).

Ejemplo 68

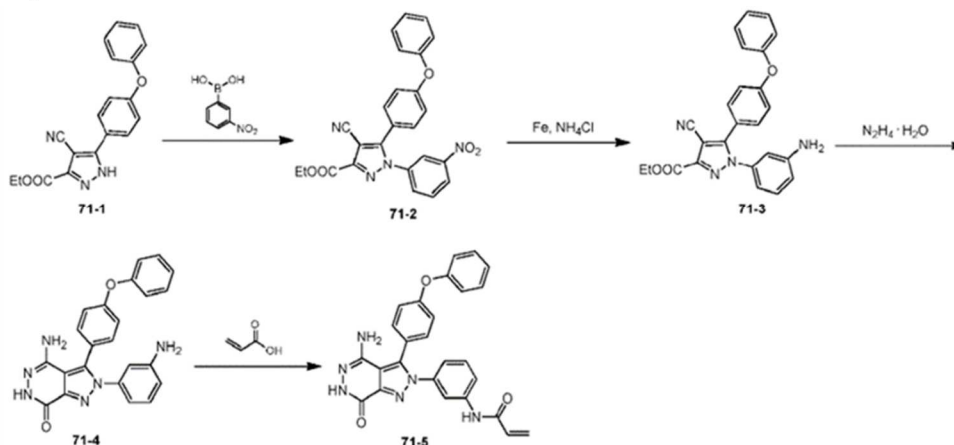


En el Ejemplo 68, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

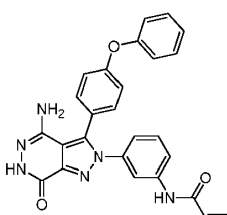
LCMS (ESI) m/z : 458 (M+1).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d): δ ppm 10,091-9,975 (d, 1H), 8,241-8,230 (t, 1H), 7,779-7,710 (m, 2H), 7,322-7,302 (d, 1H), 7,090-7,007 (m, 1H), 6,655-6,629 (d, 1H), 6,292-6,251 (d, 1H), 5,729-5,502 (m, 1H), 4,844-4,778 (d, 2H), 4,617-4,585 (d, 1H), 4,338-4,306 (d, 1H), 4,010 (s, 1H), 3,644-3,521 (m, 1H), 3,223 (s, 1H), 2,864-2,838 (d, 1H), 2,350 (s, 1H), 2,026-1,993 (d, 1H), 1,780 (s, 1H), 1,601 (s, 1H).

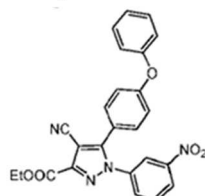
Esquema 49



10 Ejemplo 69

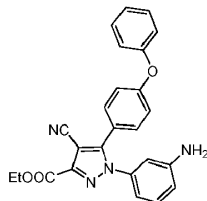


Compuesto 71-2



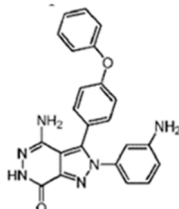
- 15 A una solución del compuesto **71-1** (4 g, 11,9 mmol), ácido 3-nitrofenilborónico (4 g, 24 mmol) y piridina (2 g, 24 mmol) en DCM (80 mL) se añadió $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ (3,2 g, 18 mmol) y la solución de reacción se agitó en atmósfera de oxígeno durante 48 h, seguido de filtración y concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **71-2** (sólido amarillo, 4 g, Rendimiento 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,417 (s, 2H), 8,036-8,018 (d, 2H), 7,860 (s, 1H), 7,736 (s, 1H), 7,400 (s, 2H), 7,186-7,106 (m, 5H), 4,446-4,429 (d, 2H), 1,415 (s, 3H).

Compuesto **71-3**

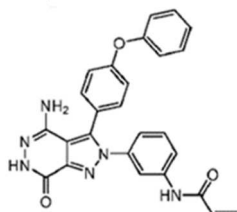
5 El compuesto **71-2** (2 g, 4,4 mmol) se disolvió en EtOH (30 mL) y agua (6 mL) a r.t., después de lo cual se añadieron hierro en polvo (1,2 g, 22 mmol) y NH₄Cl (1,2 g, 22 mmol). La solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 2 h, seguido de filtración. El filtrado se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **71-3** (sólido amarillo, 1,7 g, Rendimiento 94 %) que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,925-7,951 (d, 2H), 7,287-7,730 (m, 2H), 7,178-7,198 (m, 2H), 6,991-7,010 (m, 6H), 6,698-6,730 (m, 3H), 4,279-4,333 (m, 2H), 1,275 (s, 3H).

Compuesto **71-4**

10 El compuesto **71-3** (1,2 g, 2,8 mmol) se añadió en N₂H₄·H₂O (85 %, 20 mL), y la solución de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 3 h, seguido de enfriamiento a r.t. y se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL). Después, la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **71-4** (polvo amarillo, 400 mg, Rendimiento 36,3%).

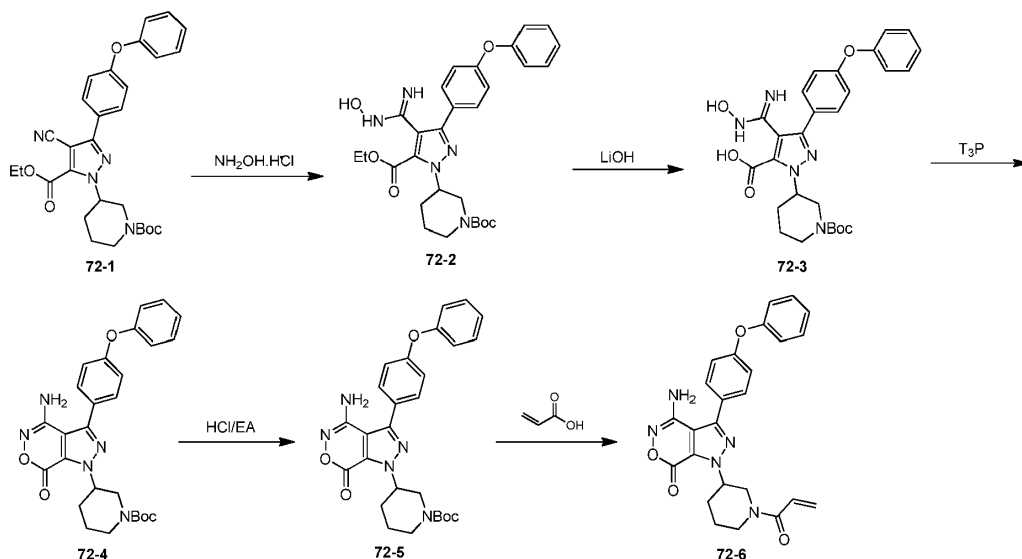
15 LCMS (ESI) m/z: 411 (M+1)

Compuesto **71-5**

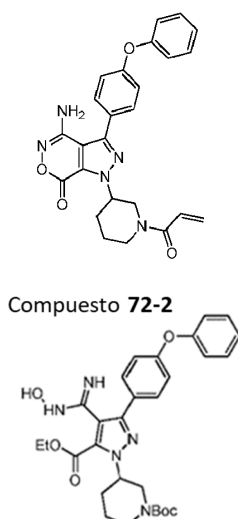
20 Se disolvieron ácido acrílico (35 mg, 0,48 mmol), HATU (222 mg, 0,58 mmol) y TEA (98 mg, 0,96 mmol) en DMF anhidra (4 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **71-4** (200 mg, 0,78 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. durante 48 h, seguido de dilución con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL) tres veces. Después, la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **71-5** (sólido amarillo, 3,7 mg, Rendimiento 1,7%).

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,094 (s, 1H), 7,732-7,753 (d, 3H), 7,378-7,471 (m, 4H), 7,077-7,142 (m, 5H), 6,332-6,423 (m, 2H), 5,757-5,787 (d, 1H).

Esquema 49



Ejemplo 70



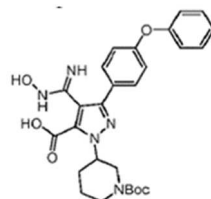
5

La solución del compuesto **72-1** (1 g, 1,94 mol), clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (153,2 g, 1,63 mol) y TEA (294,5 mg, 2,91 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 80°C durante 16 h y después se añadió agua (20 mL) para parar la reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL) tres veces. Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **72-2** (sólido blanco, 490 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10

LCMS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)

Compuesto 72-3



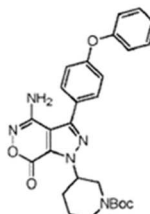
15

El compuesto **72-2** (450 mg, 0,82 mmol) y LiOH (103 mg, 2,46 mmol) se disolvieron en THF (5 mL), EtOH (5 mL) y agua (5 mL), y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 14 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **72-3** (sólido blanco, 480 mg) que se usó directamente para siguiente etapa sin ninguna

purificación.

LCMS (ESI) m/z: 522 (M+1)

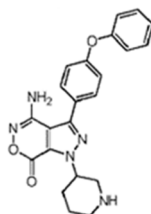
Compuesto **72-4**



La solución del compuesto **72-3** (400 mg, 0,768 mmol), anhídrido tri(n-propil)fosfórico (T₃P) (490 mg, 1,54 mmol) y TEA (233 mg, 2,3 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a r.t. durante 14 h y después se añadió agua (20 mL) para parar la reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL) tres veces. Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **72-4** (sólido blanco, 60 mg, 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,138-8,117 (d, 2H), 7,373-7,335 (t, 2H), 7,141-7,039 (m, 5H), 4,970 (s, 2H), 4,873 (s, 1H), 4,263 (s, 1H), 4,076 (s, 1H), 3,433-3,376 (t, 1H), 2,903 (s, 1H), 2,213 (s, 1H), 1,923 (s, 1H), 1,692 (s, 1H), 1,458 (s, 1H).

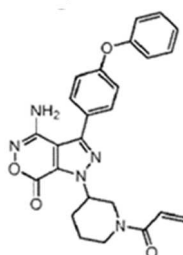
Compuesto **72-5**



El compuesto **72-4** (56 mg, 0,111 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (5 mL, 4 M) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 2 h, seguido de filtración. La torta del filtro se lavó con EtOAc y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **72-5** (50 mg, 100 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

LCMS (ESI) m/z: 404 (M+1)

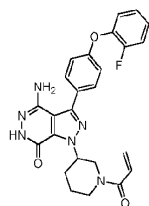
Compuesto **72-6**



El compuesto ácido acrílico (7,2 mg, 0,099 mmol), HATU (32,8 mg, 0,099 mmol) y DIPEA (63,8 mg, 0,49 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (4 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **72-5** (40 mg, 0,099 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó a r.t. durante 48 h. A esta solución se le añadió agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL) una vez, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **72-6** (sólido blanco, 3 mg, Rendimiento 6,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,412-8,122 (d, 2H), 7,378-7,338 (t, 2H), 7,146-7,040 (m, 5H), 6,662-6,593 (m, 1H), 6,343-6,304 (d, 1H), 5,748-5,679 (m, 1H), 5,054-4,993 (d, 2H), 4,910-4,895 (d, 1H), 4,596-4,224 (d, 1H), 4,026-3,970 (t, 1H), 3,638-3,580 (t, 1H), 3,226-2,899 (d, 1H), 2,368-2,272 (t, 2H), 2,025-1,990 (d, 1H), 1,739-1,707 (d, 1H).

Ejemplo 71

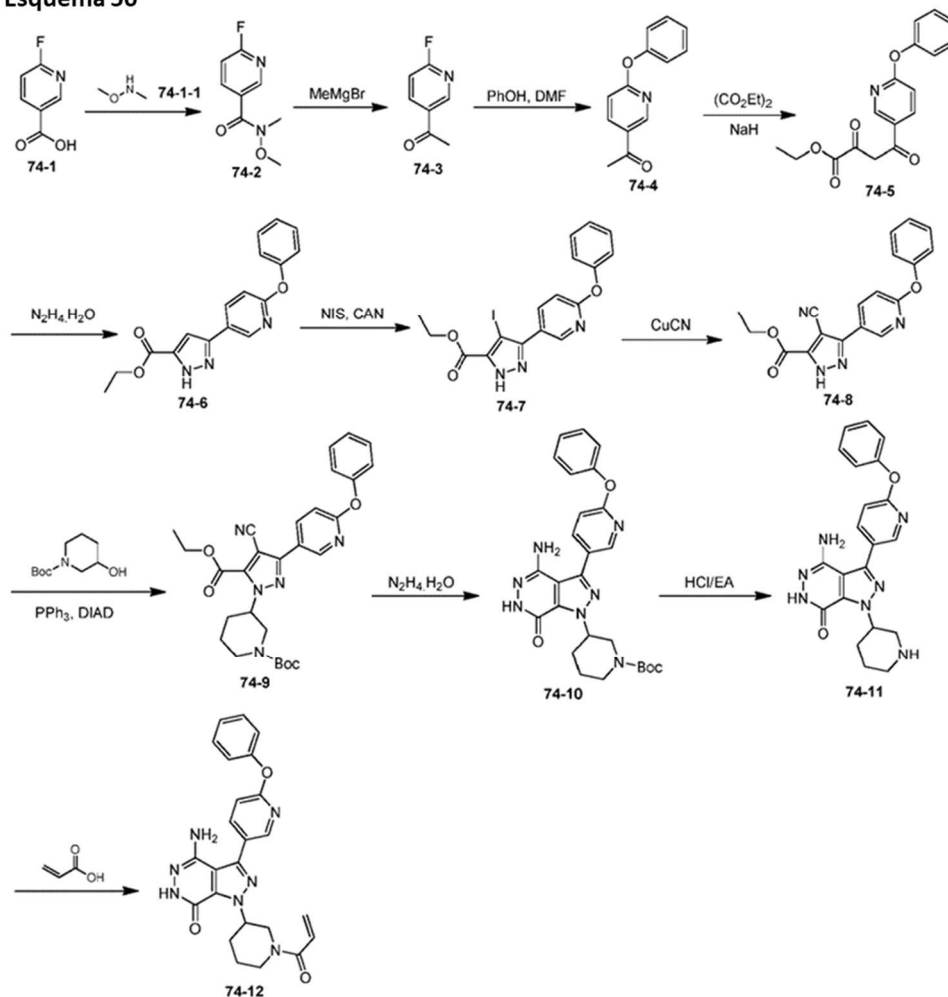


En el Ejemplo 71, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

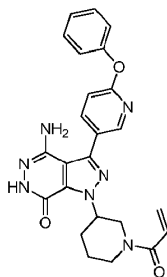
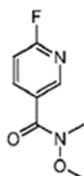
LCMS (ESI) m/z : 475 (M+1).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,484 (s, 1H), 7,640-7,618 (m, 2H), 7,242-7,182 (d, 4H), 7,121-7,100 (m, 2H), 6,685-6,616 (t, 1H), 6,320-6,239 (t, 1H), 5,734-5,489 (m, 2H), 4,994 (s, 2H), 4,881-4,296 (m, 2H), 3,637-3,497 (t, 1H), 3,205-2,830 (m, 1H), 2,425-2,339 (m, 2H), 2,019-1,985 (d, 1H), 1,772 (s, 1H)

Esquema 50

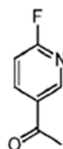


Ejemplo 72

Compuesto **74-2**

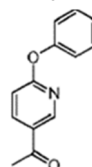
5 A una solución del compuesto **74-1** (18,6 g, 0,13 mol) y TEA (40 g, 0,39 mol) en DCM (330 mL) se añadió EDCI (35,5 g, 0,2 mol) en atmósfera de nitrógeno a -10°C y la solución de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, después de lo cual se añadió HOBt (26,7 g, 0,20 mol) y la solución resultante se agitó a -10°C durante 10 min. Después a esta solución, se añadió el compuesto **74-1-1** (13,5 g, 0,14 mol) y DMAP (2,0 g) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (100 mL) y la solución de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **74-2** (18,7 g, 77%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H)

Compuesto **74-3**

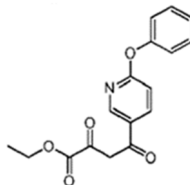
15 A una solución del compuesto **74-2** (18,7 g, 10,16 mmol) en THF anhidro (340 mL) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (51 mL, solución de éter etílico 3,0 M (Et₂O), 15,24 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C, y después la solución de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **74-3** (sólido blanco, 9,6 g, Rendimiento 68%).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,83-8,82 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H).

Compuesto **74-4**

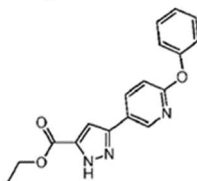
25 A una solución del compuesto **74-3** (9,6 g, 69,1 mmol) y fenol (9,7 g, 103 mmol) en DMF anhidra (90 mL) se añadió tert-butoxido de potasio (15,4 g, 138,2 mmol) y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 6 h, después de lo cual se añadió agua (90 mL) para parar la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (90 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **74-4** (sólido blanco, 3,3 g, 22%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,80-8,79 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 2,60 (s, 3H)

Compuesto **74-5**

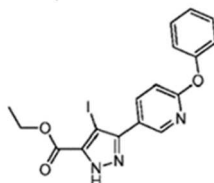
5 El compuesto **74-4** (2,6 g, 12,2 mmol) y oxalato de dietilo (4,5 g, 30,5 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (24 mL) y la solución de reacción se calentó a 85°C y se agitó durante 10 min en atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió lentamente NaH (0,73 g, 18,3 mmol, pureza del 60 %) y la solución resultante se agitó durante 10 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a un pH de 5 a 6 con una solución de NH_4Cl saturada (aq., 50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **74-5** (3 g, Rendimiento 79%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,84 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,45-4,39 (q, 2H), 1,45-1,41 (t, 3H)

Compuesto **74-6**

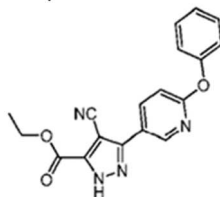
15 A una solución del compuesto **74-5** (2,2 g, 7 mmol) y HOAc (4,2 mL) en EtOH (32 mL) se añadió lentamente $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 1,05 g, 21 mmol) en atmósfera de nitrógeno a r.t., y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (100 mL) para parar la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **74-6** (sólido amarillo claro, 1,88 g, rendimiento 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,61 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,47-4,42 (q, 2H), 1,45-1,42 (t, 3H)

Compuesto **74-7**

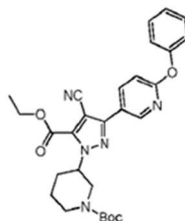
25 El compuesto **74-6** (1,08 g, 3,5 mmol), N-yodosuccinimida (0,79 g, 3,5 mmol) y CAN (288 mg, 0,52 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (21 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (50 mL) para parar la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **74-7** (líquido aceitoso, 1,5 g, Rendimiento 97,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 11,33 (br, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,50-4,45 (q, 2H), 1,48-1,44 (t, 3H)

Compuesto **74-8**

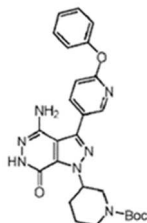
A una solución del compuesto **74-7** (1,70 g, 3,91 mmol) y $\text{Cu}(\text{CN})_2$ (704 mg, 7,82 mmol) en DMF anhidra (17 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (286 mg, 0,39 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se calentó a 100°C y se dejó reaccionar durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t. Se añadió agua (120 mL) para parar la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **74-8** (líquido aceitoso, 620 mg, Rendimiento 48%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13,78 (br, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,53-4,48 (q, 2H), 1,49-1,45 (t, 3H)

Compuesto **74-9**

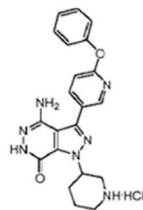
A una solución del compuesto **74-8** (326,5 mg, 0,98 mmol) y PPh_3 (257 mg, 0,98 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añadió DIAD (198 mg, 0,98 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto 1-BOC-3-hidroxipiperidina (216 mg, 1,08 mmol) y la solución resultante se calentó a r.t. y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió un solución de NH_4Cl saturada (aq., 200 mL) a esta solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título **74-9** (sólido blanco, 430 mg, Rendimiento 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,79 (d, 1H), 8,27-8,24 (dd, 1H), 7,43-7,39 (t, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,49-4,44 (q, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 12H)

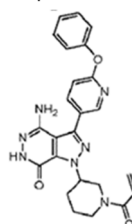
Compuesto **74-10**

El compuesto **74-9** (477 mg, 0,92 mmol) se añadió en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 8,4 mL), y la solución de reacción se calentó a 100°C y se sometió a reflujo durante 1,5 h, seguido de enfriamiento a r.t. y se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL). Después, la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **74-10** (358 mg, Rendimiento 77 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,53 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

Compuesto **74-11**

El compuesto **74-10** (358 mg, 0,6 mmol) se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (5 mL, 4 M) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **74-11** (sólido amarillo, 470 mg, crudo) que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

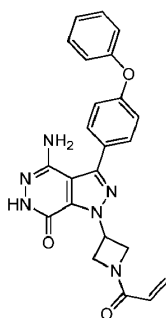
Compuesto **74-12**

El compuesto **74-11-1** (99 mg, 1,18 mmol), HATU (454,3 mg, 1,18 mmol) y DIPEA (552 mg, 4,28 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (24 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 10 min, después de lo cual se añadió el compuesto **74-11** (470 mg, 1,07 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL) tres veces. Después, la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar el compuesto del título **74-12** (sólido blanco, 31,4 mg, 6,4%).

LCMS (ESI) m/z: 458 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,66 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,46 (br, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Ejemplo 73

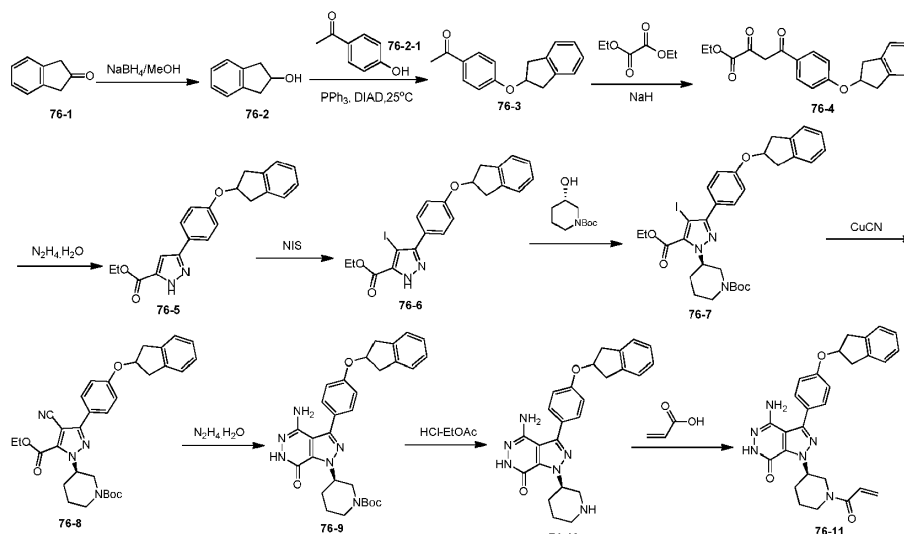


En el Ejemplo 73, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

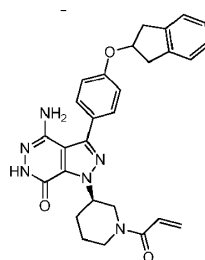
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,07-7,19 (m, 5H), 6,38-6,43 (m, 2H), 6,29 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, J=10,1, 2,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 1H), 2,66 ppm (sa, 1H)

LCMS (ESI) m/z: 429 (M+1).

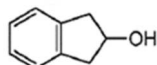
Esquema 51



Ejemplo 74



Compuesto 76-2



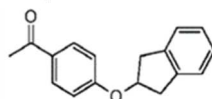
5

A una solución del compuesto **76-1** (10 g, 0,076 mol) en MeOH (50 mL) se añadió borohidruro de sodio (NaBH_4) (5,75 g, 0,15 mol) en porciones a 25°C y la solución de reacción se agitó durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **76-2** (sólido blanco, 10 g, Rendimiento: 98%).

10

LCMS (ESI) m/z: 135 (M+1)

Compuesto 76-3

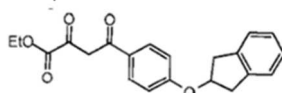


A una solución de PPh_3 (11,6 g, 0,044 mmol) y DIAD (9,0 g, 0,044 mmol) en THF (50 mL) se añadió por separado el compuesto **76-2** (5 g, 0,037 mol) y el compuesto **76-2-1** (7,6 g, 0,056 mol) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (200 mL x 2) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 mL x 3). Después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=5:1) para dar el compuesto **76-3** (sólido blanco, 3,6 g, Rendimiento: 38%).

15

LCMS (ESI) m/z: 253 (M+1)

Compuesto 76-4

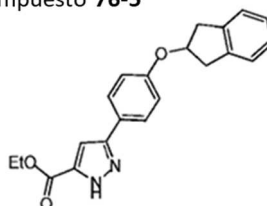


20

A una solución del compuesto **76-3** (3 g, 11,9 mol) en tolueno (30 mL) se añadió NaH (857 mg, 35,7 mmol, 60 %) a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió oxalato de dietilo (3,48 g, 23,8 mmol) y la solución resultante se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 6 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (300 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (500 mL x 2). Después, la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=10:1) para dar el compuesto **76-4** (sólido amarillo, 1,2 g, Rendimiento: 30%).

LCMS (ESI) m/z: 353 (M+1)

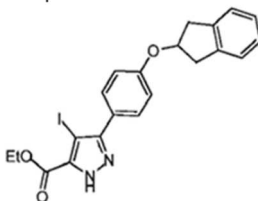
Compuesto **76-5**



A una mezcla del compuesto **76-4** (1,2 g, 3,4 mmol) en EtOH (20 mL) y HOAc (2 mL) se añadió N₂H₄·H₂O (85 %, 220 mg, 6,8 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución de NaHCO₃ (200 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **76-5** (sólido amarillo, 1,4 g, Rendimiento: 98 %) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z: 349 (M+1)

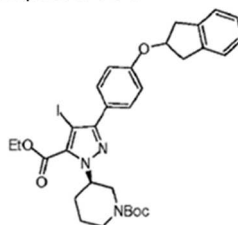
Compuesto **76-6**



A una solución del compuesto **76-5** (1,4 g, 4,0 mmol), N-yodosuccinimida (905 mg, 4,0 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió CAN (328 mg, 0,6 mmol), y la solución de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 2 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (200 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1000 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=2:1) para dar el compuesto **76-6** (sólido amarillo, 930 mg, Rendimiento: 50%).

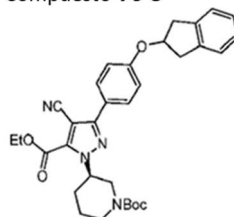
LCMS (ESI) m/z: 475 (M+1)

Compuesto **76-7**



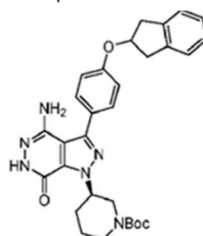
A una solución de PPh₃ (400 mg, 1,52 mmol) y DIAD (308 mg, 1,52 mmol) en THF (5 mL) se añadió por separado el compuesto **76-6** (600 mg, 1,27 mmol) y el compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (600 mg, 1,27 mmol) a 0°C y la solución resultante se agitó a 25°C durante 8 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (50 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para dar el compuesto **76-7** (aceite amarillo, 600 mg, Rendimiento: 73%).

LCMS (ESI) m/z: 658 (M+1)

Compuesto **76-8**

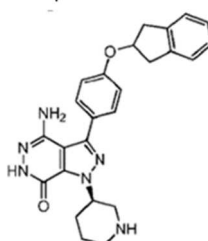
A una solución del compuesto **76-7** (600 mg, 0,91 mmol) y CuCN (162 mg, 1,82 mmol) en DMF (5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,091 mmol) y Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0,091 mmol) en atmósfera de nitrógeno a r.t., y la solución de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y se filtró con tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=1:1) para dar el compuesto **76-8** (sólido amarillo, 260 mg, Rendimiento: 52%).

LCMS (ESI) m/z: 557 (M+1)

Compuesto **76-9**

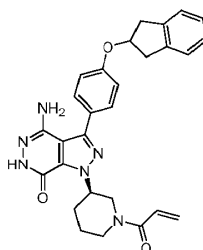
La mezcla del compuesto **76-8** (400 mg, 0,72 mmol) en N₂H₄·H₂O (85 %, 5 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de que la TLC (PE:EtOAc=2:1) indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **76-9** (sólido amarillo, 350 mg, Rendimiento 90%).

LCMS (ESI) m/z: 543 (M+1)

Compuesto **76-10**

A una solución de HCl en EtOAc (3 mL, 4 M) se le añadió el compuesto **76-9** (300 mg, 0,55 mmol) a r.t. y la solución de reacción se agitó durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a pH 8 con una solución de NaHCO₃ (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **76-10** (sólido amarillo, 280 mg, Rendimiento 90%).

LCMS (ESI) m/z: 443 (M+1)

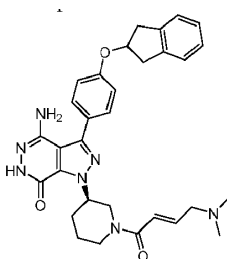
Compuesto **76-11**

A una solución del compuesto **76-10** (240 mg, 0,54 mmol), HATU (307 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (139 mg, 1,08 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se le añadió ácido acrílico (58 mg, 0,81 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que la TLC (PE:EtOAc=1:1) indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución de NaHCO₃ (30 mL x 1), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **76-11** (sólido amarillo, 32 mg, Rendimiento: 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,76 (sa, 1H), 7,61-7,55 (m, J=8,6 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, J=8,6 Hz, 2H), 6,68-6,57 (m, 1H), 6,33-6,21 (m, 1H), 5,71 (d, J=10,0 Hz, 1H), 5,62 (d, J=10,3 Hz, 1H), 5,47 (sa, 1H), 5,25 (dt, J=3,1, 6,1 Hz, 1H), 5,17 (sa, 1H), 5,11-4,87 (m, 1H), 4,60-4,31 (m, 1H), 3,99-3,60 (m, 1H), 3,43 (dd, J=6,1, 16,6 Hz, 2H), 3,23 (dd, J=2,7, 16,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,62 (sa, 1H)

LCMS (ESI) m/z: 497 (M+1)

Ejemplo 75

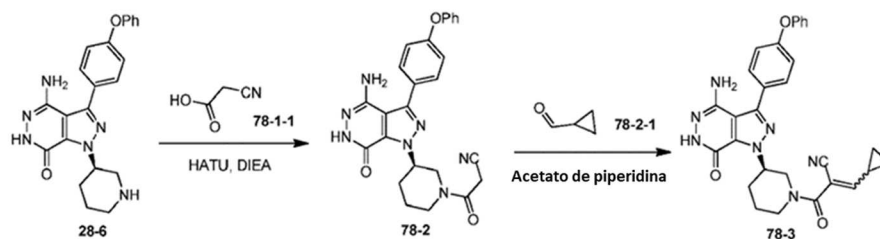


En el Ejemplo 75, la fase acuosa fue similar a la del Ejemplo 74.

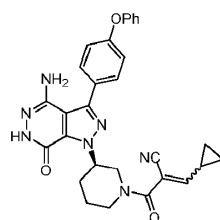
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,27 (sa, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J=5,1 Hz, 2H), 7,21 (dd, J=3,3, 5,3 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,46 (d, J=15,0 Hz, 1H), 5,49 (dd, J=5,2, 9,4 Hz, 1H), 5,37-5,30 (m, 2H), 5,24 (td, J=3,1, 5,9 Hz, 1H), 4,88-4,58 (m, 1H), 4,29-4,01 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,45 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,41 (d, J=6,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,20 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,08 (sa, 1H), 3,01 (sa, 1H), 2,26 (sa, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (sa, 3H), 1,75 (sa, 1H).

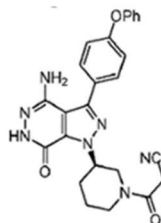
LCMS (ESI) m/z: 554 (M+1)

Esquema 55



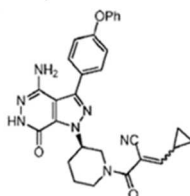
Ejemplo 76



Compuesto **78-2**

A una solución del compuesto **78-1** (100 mg, 0,21 mmol), HATU (121,5 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (108 mg, 0,84 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió el compuesto **78-1-1** (21,5 mg, 0,25 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (10 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=15:1) para dar el compuesto **78-2** (sólido amarillo, 90 mg, Rendimiento: 70%).

LCMS (ESI) m/z: 470 (M+1)

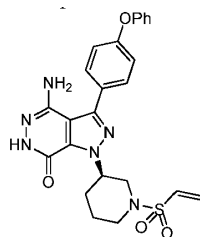
Compuesto **78-3**

A una solución del compuesto **78-2** (70 mg, 0,15 mmol) y ácido piperidinacético (88 mg, 0,225 mmol) en EtOH anhidro (5 mL) se añadió el compuesto **78-2-1** (31 mg, 0,45 mmol) y la solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 16 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **78-3** (sólido amarillo, 35 mg, Rendimiento: 62%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,67 (d, J=8,80 Hz, 2H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,22-7,03 (m, 5H), 6,39 (d, J=11,00 Hz, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,91 (sa, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,44-1,64 (m, 5H), 2,30 (sa, 1H), 1,40-0,64 (m, 5H).

LCMS (ESI) m/z: 457 (M+1)

Ejemplo 77

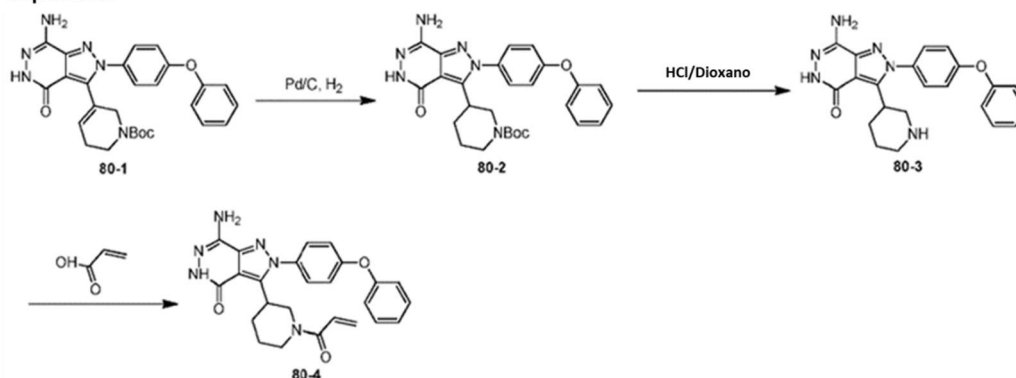


En el Ejemplo 77, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 28.

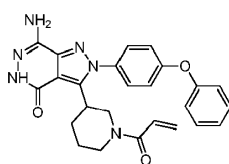
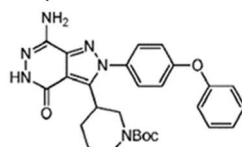
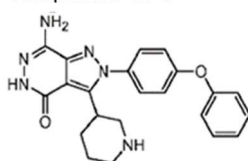
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 7,66 (d, J=8,56 Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22-6,99 (m, 5H), 6,70 (dd, J=10,03, 16,38 Hz, 1H), 6,23-6,04 (m, 2H), 5,68-5,54 (m, 1H), 3,95 (dd, J=4,03, 11,62 Hz, 1H), 3,71 (d, J=12,23 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,79 (dt, J=2,69, 12,10 Hz, 1H), 2,31-2,11 (m, 2H), 2,00 (d, J=13,94 Hz, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 493 (M+1)

Esquema 53

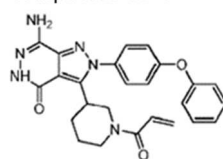


Ejemplo 78

Compuesto **80-2**Compuesto **80-3**

A una solución del compuesto **80-2** (200 mg, 0,398 mmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl-dioxano (1 mL, 4 M) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a pH 8 con una solución de NaHCO₃ (15 mL), y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **80-3** (sólido blanco, 150 mg, Rendimiento 93,7%).

LCMS (ESI) m/z: 403 (M+1)

Compuesto **80-4**

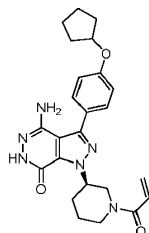
A una solución del compuesto **80-3** (40 mg, 0,0994 mmol), HATU (76 mg, 0,198 mmol) y TEA (20 mg, 0,198 mmol) en DCM anhidro (1 mL) se añadió ácido acrílico (7,2 mg, 0,0994 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó

con NH₄Cl (5 mL x 1), y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto **80-4** (sólido blanco, 16 mg, Rendimiento: 36,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,10-8,12 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 4H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,37 (d, *J*=8,03 Hz, 2H), 7,15 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 7,05 (sa, 1H), 6,57-6,67 (m, 1H), 6,31 (d, *J*=16,56 Hz, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 4,67 (sa, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,07 (d, *J*=12,55 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,11 (t, *J*=12,05 Hz, 1H), 2,71 (d, *J*=17,07 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z*: 457 (M+1)

Ejemplo 79

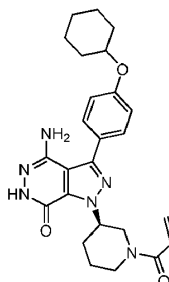


En el Ejemplo 79, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,48 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 6,94 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 6,71-6,45 (m, 1H), 6,34-6,11 (m, 1H), 5,79-5,38 (m, 1H), 5,08-4,86 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,53 (d, *J*=13,23 Hz, 1H), 4,24 (d, *J*=10,58 Hz, 1H), 3,53 (t, *J*=11,58 Hz, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 1H), 1,99-1,71 (m, 8H), 1,60-1,48 (m, 6H).

LCMS (ESI) *m/z*: 449 (M+1)

15 Ejemplo 80

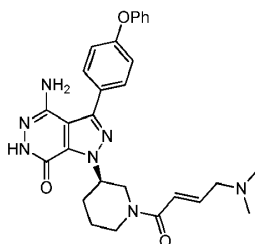


En el Ejemplo 80, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,48 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 6,96 (d, *J*=8,38 Hz, 2H), 6,71-6,42 (m, 1H), 6,31-6,08 (m, 1H), 5,72-5,45 (m, 1H), 5,06-4,82 (m, 1H), 4,53 (d, *J*=11,91 Hz, 1H), 4,34-4,09 (m, 2H), 3,53 (t, *J*=11,58 Hz, 1H), 2,88-2,61 (m, 1H), 2,46-2,13 (m, 1H), 2,07-1,18 (m, 14H).

LCMS (ESI) *m/z*: 463 (M+1)

Ejemplo 81

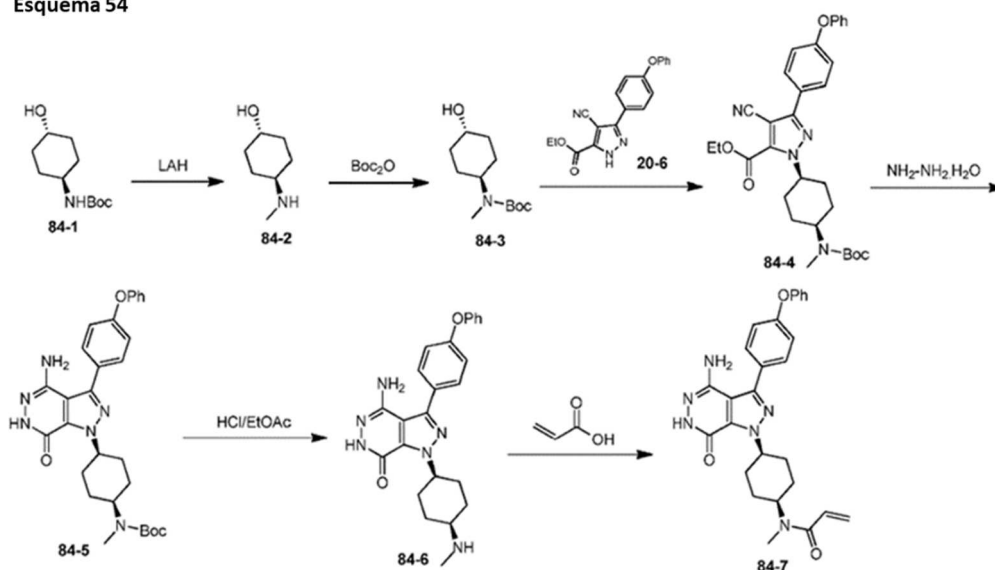


En el Ejemplo 81, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 28.

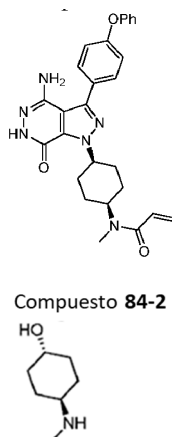
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,61 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,20-7,02 (m, 5H), 6,81 (d, *J*=13,89 Hz, 1H), 6,44 (d, *J*=14,99 Hz, 1H), 5,57-5,30 (m, 3H), 4,85-4,50 (m, 1H), 4,28 (d, *J*=11,47 Hz, 1H), 4,00 (d, *J*=12,35 Hz, 1H), 3,66 (t, *J*=11,25 Hz, 1H), 3,54-3,38 (m, 1H), 3,26-2,93 (m, 2H), 2,84 (t, *J*=12,02 Hz, 1H), 2,38-2,12 (m, 8H), 1,97 (d, *J*=13,67 Hz, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 514 (M+1)

Esquema 54



Ejemplo 82



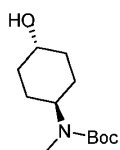
Compuesto 84-2

A una solución del compuesto **84-1** (910 mg, 4,23 mmol) en THF anhidro (15 mL), se añadió LAH (177 mg, 4,66 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 45 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (30 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **84-2** (sólido blanco, 140 mg. Rendimiento 25,6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,60 (t, *J*=10,58, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (t, *J*=10,79, 1H), 1,92-1,97 (m, 4H), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 130 (M+1)

Compuesto 84-3

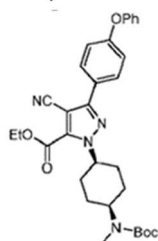


A una solución del compuesto **84-2** (140 mg, 1,085 mmol) en DCM (4 mL), se añadió anhídrido de Boc (473 mg, 2,170 mmol) y TEA (329 mg, 3,255 mmol) y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 30 min. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (30 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **84-2** (aceite amarillo, 180 mg, Rendimiento 72,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,31 (sa, 1H), 5,14-5,21 (m, 1H), 4,97 (d, $J=6,24$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J=7,09$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J=11,49$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J=11,62$ Hz, 1H), 2,18 (sa, 1H), 1,89 (sa, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,44 (s, 9H).

LCMS (ESI) m/z : 230 ($M+1$)

Compuesto **84-4**



5

A una solución de PPh_3 (1,2 g, 4,63 mmol) y DIAD (935 mg, 4,63 mmol) en THF (15 mL) se añadió por separado el compuesto **20-6** (1,03 g, 3,09 mmol) y el compuesto **84-3** (1,4 g, 6,18 mmol) a 0°C , y después la solución de reacción se calentó a 25°C y se dejó reaccionar durante 5 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución de NH_4Cl (aq., 15 mL x 1), y la fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL x 3). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para dar el compuesto **84-4** (sólido blanco, 1,34 g, Rendimiento 79,7%).

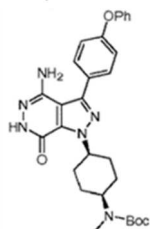
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,99 (d, $J=8,53$ Hz, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 4H), 5,44 (sa, 1H), 4,48 (q, $J=7,03$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,18-2,23 (m, 4H), 2,05 (s, 1H), 2,02 (sa, 1H), 1,61 (sa, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (t, $J=7$ Hz, 3H).

15

LCMS (ESI) m/z : 545 ($M+1$)

Compuesto **84-5**



La mezcla del compuesto **84-4** (1,86 g, 3,42 mmol) en $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 10 mL) se agitó a 80°C durante 7 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se lavó con agua (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para dar el compuesto **84-5** (aceite amarillo, 1,1 g, Rendimiento 39,4%).

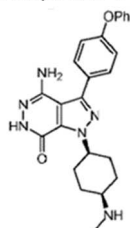
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,65 (d, $J=9,03$ Hz, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=8,03$, 3,51 Hz, 4H), 5,74 (sa, 1H), 4,96 (sa, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,27 (d, $J=11,54$ Hz, 4H), 2,09 (sa, 2H), 1,58 (sa, 2H), 1,47 (s, 9H).

25

LCMS (ESI) m/z : 531 ($M+1$)

Compuesto **84-6**



A una solución del compuesto **84-5** (1,1 g, 2,075 mmol) en EtOAc (5 mL), se añadió HCl-EtOAc (1 mL, 4 M) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 20°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a pH 8 con NaHCO_3 (15 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50

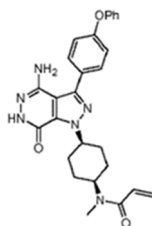
30

mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **84-6** (sólido amarillo, 880 mg, Rendimiento 98,6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,65 (d, J=8,56 Hz, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,18 (t, J=7,34 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=13,69, 8,31 Hz, 4H), 5,40-5,47 (m, 1H), 4,93 (sa, 2H), 2,79 (sa, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 5H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,25-1,29 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 431 (M+1)

Compuesto **84-7**

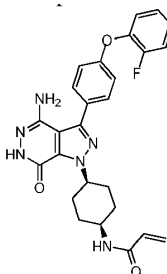


A una solución del compuesto **84-6** (90 mg, 0,21 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (55 mg, 0,42 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió ácido acrílico (15 mg, 0,21 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 3,5 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (5 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto **84-7** (sólido blanco, 30 mg, Rendimiento 29,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,71 (d, J=8,56 Hz, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,46 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=14,79, 8,19 Hz, 4H), 6,68-6,89 (m, 1H), 6,18 (dd, J=16,38, 11,49 Hz, 1H), 5,77 (sa, 1H), 5,69-5,73 (m, 1H), 4,64 (sa, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 3H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 485 (M+1)

Ejemplo 83

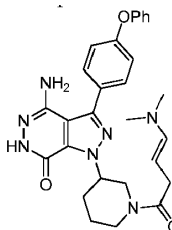


En el Ejemplo 83, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 57.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,86 (sa, 1H), 7,63 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,11 (d, J=8,53 Hz, 2H), 6,59 (sa, 1H), 6,33-6,37 (m, 1H), 6,20-6,27 (m, 1H), 5,64 (dd, J=10,29, 1,25 Hz, 1H), 5,24 (t, J=11,29 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40 (d, J=4,02 Hz, 1H), 2,33-2,43 (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 4H), 1,77-1,84 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z: 489 (M+1)

Ejemplo 84



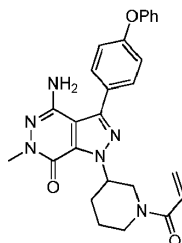
En el Ejemplo 84, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 20.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 11,774 (s, 1H), 7,681-7,659 (d, 2H), 7,456-7,416 (t, 2H), 7,210-7,104 (m, 5H),

6,614-6,531 (t, 2H), 5,399 (s, 1H), 5,150 (s, 2H), 4,525-4,499 (d, 1H), 4,266-4,236 (d, 1H), 4,118 (s, 1H), 3,974 (s, 1H), 3,621-3,590 (d, 1H), 3,154 (s, 1H), 3,039 (s, 1H), 2,234-2,173 (d, 7H), 1,977-1,973 (d, 1H), 1,534 (s, 1H).

LCMS (ESI) m/z: 514 (M+1).

Ejemplo 85



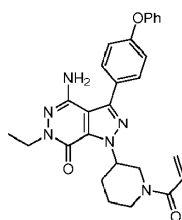
5

En el Ejemplo 85, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,567-7,548 (d, 2H), 7,321 (s, 2H), 7,106-7,003 (m, 4H), 6,548 (s, 1H), 6,217 (s, 1H), 5,601-5,527 (d, 2H), 4,792 (s, 1H), 4,499 (s, 1H), 4,193 (s, 2H), 3,922 (s, 1H), 3,613 (s, 3H), 3,400 (s, 1H), 3,128 (s, 1H), 2,801 (s, 1H), 2,243 (s, 2H), 1,932-1,902 (d, 1H), 1,688 (s, 1H).

10 LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1).

Ejemplo 86

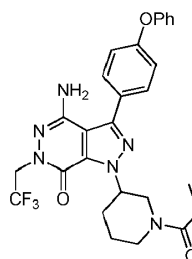


En el Ejemplo 86, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 50.

15 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,68 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,44 (t, J=7,78 Hz, 2H), 7,09-7,22 (m, 5H), 6,73-6,92 (m, 1H), 6,10 (t, J=16,06 Hz, 1H), 5,57-5,75 (m, 1H), 5,46 (sa, 1H), 5,32 (sa, 2H), 4,55 (d, J=9,54 Hz, 1H), 4,20-4,36 (m, 1H), 4,00 (d, J=16,06 Hz, 3H), 3,56 (d, J=10,79 Hz, 1H), 2,94 (sa, 1H), 2,18 (sa, 2H), 1,92 (sa, 1H), 1,52 (sa, 1H), 1,26 (t, J=7,03 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 485 (M+1)

Ejemplo 87



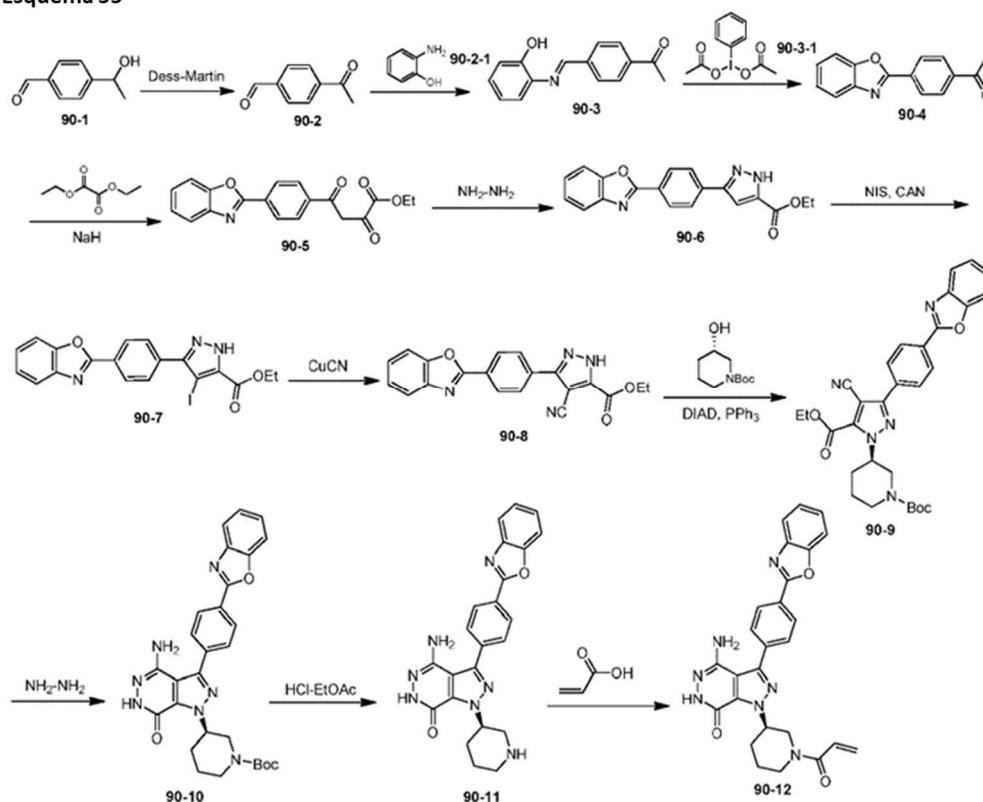
20

En el Ejemplo 87, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 52.

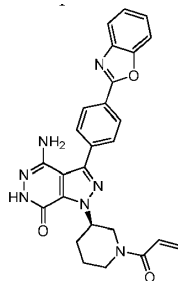
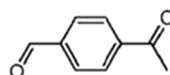
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ ppm 7,61-7,75 (m, 2H), 7,44 (sa, 2H), 7,13 (sa, 5H), 6,68-6,95 (m, 1H), 6,09 (sa, 1H), 5,30-5,80 (m, 5H), 4,79 (sa, 2H), 4,57 (sa, 1H), 4,16-4,39 (m, 1H), 4,03 (sa, 1H), 3,59 (sa, 1H), 2,98 (sa, 1H), 2,20 (sa, 2H), 1,94 (sa, 1H), 1,54 (sa, 1H).

25 LCMS (ESI) m/z: 539 (M+1).

Esquema 55

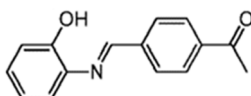


Ejemplo 88

Compuesto **90-2**

- 5 A una solución del compuesto **90-1** (6,60 g, 43,95 mmol) en DCM (100 mL), se añadió peryodinano de Dess-Martin (20,50 g, 48,35 mmol) y la solución de reacción se agitó a 23°C durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (150 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **90-2** (Aceite amarillo, 5,95 g, Rendimiento 91,37%).

- 10 LCMS (ESI) m/z: 149 (M+1)

Compuesto **90-3**

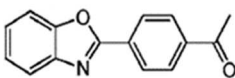
- A una solución del compuesto **90-2** (5,00 g, 33,75 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió el compuesto **90-2-1** (3,68 g, 33,75 mmol), y la solución de reacción se agitó a 23°C durante 6 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado. Después, la solución de reacción se evaporó y se concentró para dar el compuesto **90-3** (sólido amarillo, 8 g, Rendimiento 99,07%).

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,05-8,07 (m, 2H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,33 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,66-6,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 240 ($M+1$)

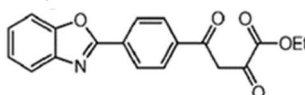
Compuesto **90-4**



- 5 A una solución del compuesto **90-3** (5,00 g, 20,90 mmol) en DCM (60 mL), se añadió el compuesto **90-3-1** (8,08 g, 25,08 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:3) para dar el compuesto **90-4** (sólido amarillo, 2,10 g, Rendimiento 42,35%).

LCMS (ESI) m/z : 238 ($M+1$).

Compuesto **90-5**

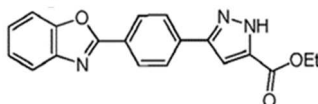


- 15 A una solución del compuesto **90-4** (2,00 g, 8,43 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió NaH (242,78 mg, 10,12 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió oxalato de dietilo (2,46 g, 16,86 mmol) y la solución de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución de NH_4Cl (aq., 20 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **90-5** (sólido amarillo, 2,00 g, Rendimiento 70,33%).

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,40 (d, $J=8,53$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J=8,53$ Hz, 2H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,40-4,46 (m, 2H), 1,44 (t, $J=7,03$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 338 ($M+1$)

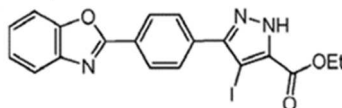
Compuesto **90-6**



- 25 La solución del compuesto **90-5** (2,60 g, 7,71 mmol) en EtOH (25 mL) y HOAc (2 mL) se agitó a 25°C durante 20 min, después de lo cual se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %, 463,16 mg, 9,25 mmol) y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución de Na_2CO_3 (aq., 50 mL x 2), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **90-6** (sólido amarillo, 1,5 g, Rendimiento 58,36%).

- 30 LCMS (ESI) m/z : 334 ($M+1$)

Compuesto **90-7**

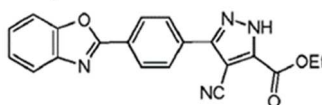


- 35 A una solución de compuesto **90-6** (1,70 g, 5,10 mmol) y NIS (2,87 g, 12,75 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadió CAN (559,18 mg, 1,02 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 5 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera saturada (10 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc igual a 10:1 a 5:1) para dar el compuesto **90-7** (sólido amarillo, 2,2 g, Rendimiento 93,93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,34 (sa, 2H), 7,96-8,04 (m, 2H), 7,84 (t, $J=8,53$ Hz, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 4,35 (sa, 2H), 1,35 (sa, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 460 (M+1)

Compuesto **90-8**

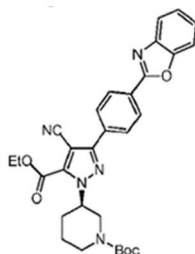


A una solución del compuesto **90-7** (2,20 g, 4,79 mmol) y CuCN (1,29 g, 14,37 mmol) en DMF (20 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (70,10 mg, 95,81 µmol) en atmósfera de nitrógeno a 25°C, y después la solución de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 10 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y se filtró con tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua (20 x 3 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=2:1) para dar el compuesto **90-8** (sólido amarillo, 700 mg, Rendimiento 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,41 (d, J=8,53 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,85 (t, J=9,03 Hz, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H), 4,41 (q, J=7,03 Hz, 2H), 1,36 (t, J=7,03 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 359 (M+1).

Compuesto **90-9**

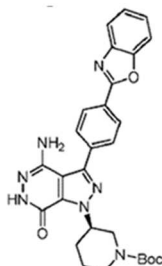


A una solución de PPh₃ (491,01 mg, 1,87 mmol) y DIAD (378,54 mg, 1,87 mmol) en THF (5 mL) se añadió por separado el compuesto **90-8** (560,00 mg, 1,56 mmol) y el compuesto (S)-1-BOC-3-hidroxipiperidina (627,93 mg, 3,12 mmol) a 0°C, y después la solución de reacción se calentó a 25°C y se dejó reaccionar durante 10 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (aq., 10 mL x 2), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para dar el compuesto **90-9** (sólido amarillo, 600 mg, Rendimiento 71,01%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,37 (d, J=8,53 Hz, 2H), 8,19 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 5,23 (sa, 1H), 4,52 (q, J=7,19 Hz, 2H), 3,51 (sa, 2H), 3,41 (dd, J=12,55, 10,04 Hz, 1H), 2,22 (sa, 2H), 1,88 (sa, 3H), 1,50 (t, J=7,28 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H).

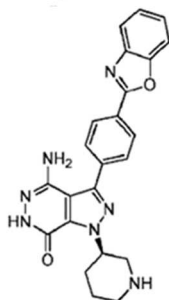
LCMS (ESI) m/z: 542 (M+1).

Compuesto **90-10**



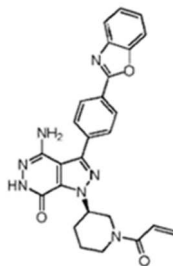
A una solución del compuesto **90-9** (300,00 mg, 0,55 mmol) en DCM (3 mL) se añadió N₂H₄·H₂O (85 %, 831,79 mg, 16,63 mmol), y después la solución de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con salmuera saturada (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (80 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **90-10** (sólido blanco, 220 mg, Rendimiento 75,3%).

LCMS (ESI) m/z: 528 (M+1).

Compuesto **90-11**

A una solución del compuesto **90-10** (220,00 mg, 0,42 mmol) en EtOAc (2 mL), se añadió HCl-EtOAc (8 mL, 4 M) a 25°C y después la solución de reacción se agitó a 25°C durante 20 min. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto **90-11** (sólido amarillo, 200 mg, Rendimiento 98,0%).

LCMS (ESI) m/z: 428 (M+1).

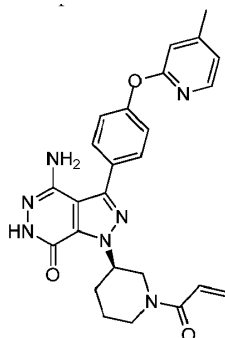
Compuesto **90-12**

A una solución del compuesto **90-11** (200,00 mg, 0,47 mmol), HATU (212,80 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (72,76 mg, 0,56 mmol) en DCM anhidro (3 mL) se añadió ácido acrílico (33,84 mg, 0,47 mmol) a 25°C y después la solución de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con agua (20 mL x 1) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto **90-12** (sólido blanco, 20 mg, Rendimiento 8,9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,55 (sa, 1H), 8,42 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,71-6,59 (m, 1H), 6,33-6,19 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 5,52 (sa, 1H), 4,99 (sa, 1H), 4,32 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J=13,0 Hz, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,23 (sa, 1H), 2,86 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,35 (sa, 1H), 2,00 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,75 (d, J=13,9 Hz, 2H)

LCMS (ESI) m/z: 482 (M+1)

Ejemplo 89



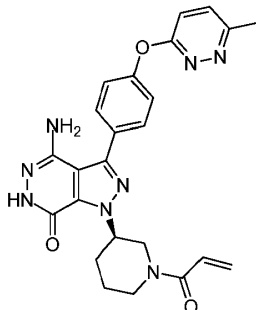
En el Ejemplo 89, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z: 472 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,26 (sa, 1H), 8,08 (d, J=4,00 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,00 Hz, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H),

6,89 (d, $J=8,00$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,55-6,71 (m, 1H), 6,20-6,34 (m, 1H), 5,60-5,76 (m, 1H), 5,42-5,57 (m, 1H), 4,77-4,98 (m, 2H), 4,63-4,26 (m, 1H), 4,04-3,43 (m, 2H), 3,26-2,79 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H)

Ejemplo 90

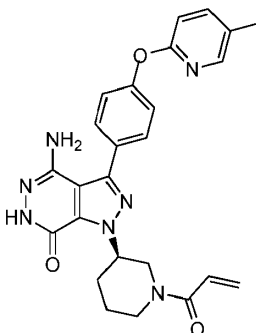


En el Ejemplo 90, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z : 473 ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): ppm 11,77 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,56$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 6,80 (dq, $J=16,51$, 10,56 Hz, 1H), 6,07 (t, $J=16,38$ Hz, 1H), 5,53-5,72 (m, 1H), 5,36 (sa, 1H), 5,14 (sa, 2H), 4,25-4,55 (m, 1H), 3,95-4,24 (m, 1H), 2,61-2,99 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (d, $J=15,90$ Hz, 2H), 1,91 (d, $J=13,45$ Hz, 1H).

Ejemplo 91

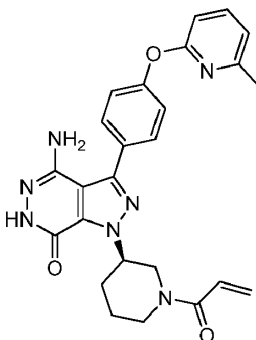


En el Ejemplo 91, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z : 472 ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,45 (sa, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,56$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=2,93$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,20 (t, $J=15,4$ Hz, 1H), 5,58-5,56 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,95 (d, $J=36,2$ Hz, 2H), 4,79-4,52 (m, 1H), 4,25-3,92 (m, 1H), 3,36-3,60 (m, 1H), 3,14-2,79 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (d, $J=13,45$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J=10,52$ Hz, 1H).

Ejemplo 92

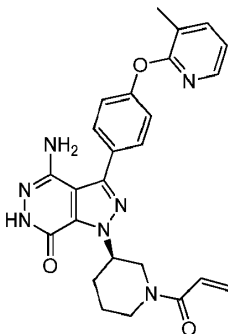


En el Ejemplo 92, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z: 472 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,88 (sa, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,63 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 1H), 5,71 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,63 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,50 (sa, 1H), 5,19 (d, J=18,3 Hz, 2H), 4,87-4,60 (m, 1H), 4,32-4,00 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 1H), 3,21-2,82 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,00 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,76 (sa, 1H)

Ejemplo 93

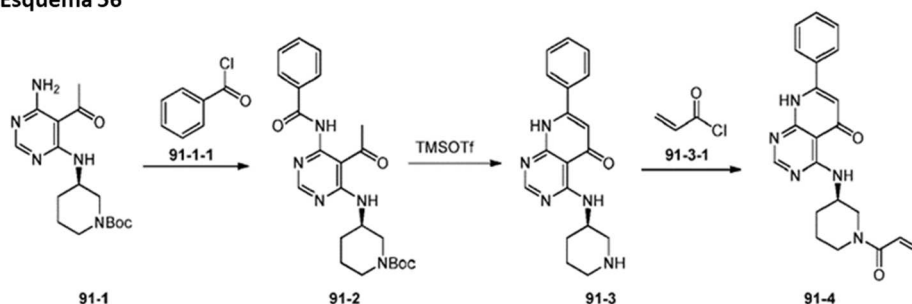


En el Ejemplo 93, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

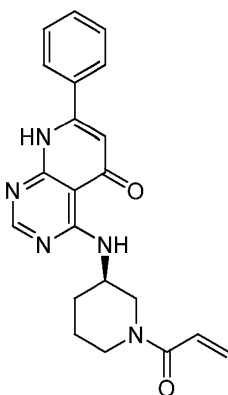
LCMS (ESI) m/z: 472 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,88 (sa, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,62 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 5,70 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,62 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,49 (sa, 1H), 5,18 (d, J=18,3 Hz, 2H), 4,86-4,59 (m, 1H), 4,31-3,99 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 1H), 3,20-2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,99 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,76 (sa, 1H)

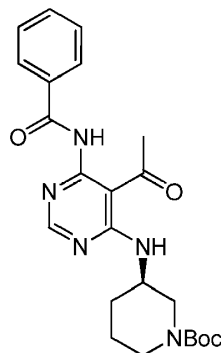
Esquema 56



Ejemplo 94



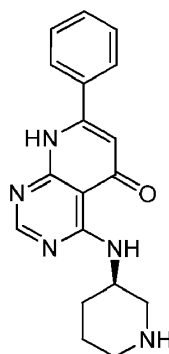
La síntesis del compuesto **91-2**



A una solución del compuesto **91-1** (400 mg, 1,2 mmol) y el compuesto **91-1-1** (168 mg, 1,2 mmol) en DCM (10 mL), se añadió TEA (121 mg, 1,2 mmol) y después la solución de reacción se agitó a 40°C durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron por separado con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y una solución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto **91-2** (400 mg, Rendimiento 76%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 440 (M+1)

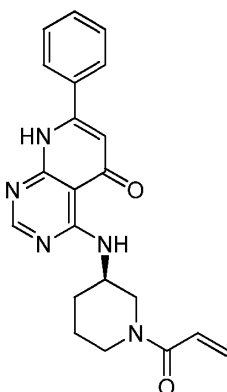
La síntesis del compuesto **91-3**



A una solución del compuesto **91-2** (50 mg, 0,11 mmol) y TEA (0,2 ml) en dicloroetano (EDC) se añadió TMSOTf (70 mg, 0,31 mmol), y después la solución de reacción se calentó a 95°C y se agitó durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió hasta r.t. y la reacción se paró con MeOH (10 mL). Después, la solución de reacción se lavó con NaOH (2 mL, 2 M) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **91-3** (20 mg, Rendimiento 55%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 322 (M+1)

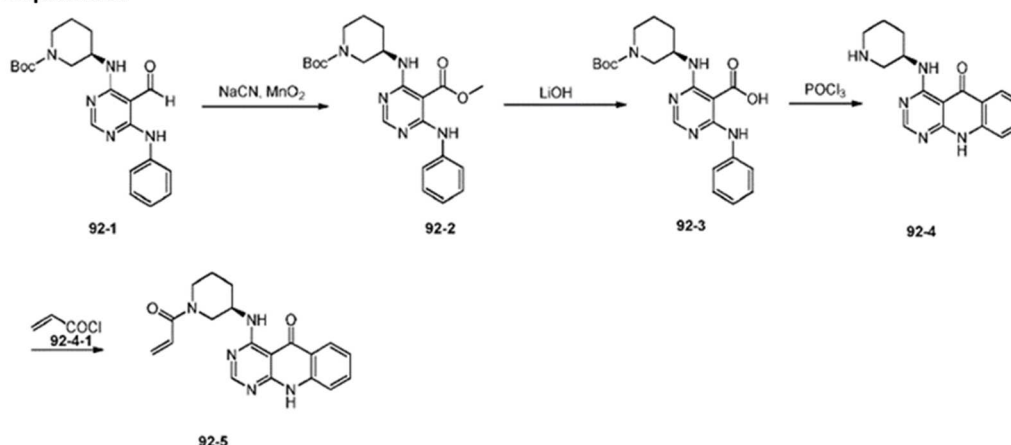
La síntesis del compuesto **91-4**



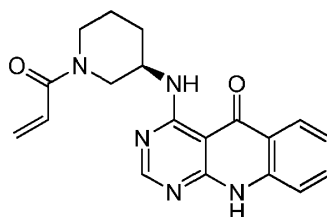
5 A una solución del compuesto **91-3** (20 mg, 0,06 mmol) y el compuesto **91-3-1** (5,6 mg, 0,062 mmol) en DCM (1,0 mL), se añadió TEA (12,5 mg, 0,124 mmol) y después la solución de reacción se agitó a 25°C durante 0,5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **91-4** (5 mg, Rendimiento 22%, sólido blanco).

LCMS (ESI) m/z: 376 (M+1)

Esquema 57

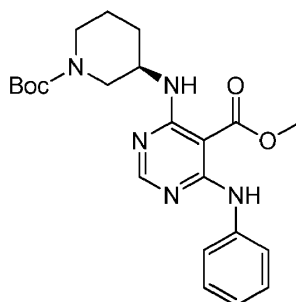


Ejemplo 95



10

La síntesis del compuesto **92-2**

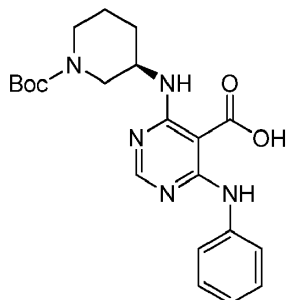


15

A una solución del compuesto **92-1** (200 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió cianuro de sodio (22,5 mg, 2,5 mmol) a 25°C y la solución de reacción se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió MnO₂ (652,5 mg, 7,5 mmol) y la solución de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con DCM (20 mL), se filtró y se concentró para dar el compuesto **92-2** (210 mg, Rendimiento 98%).

LCMS (ESI) m/z: 350 (M+1)

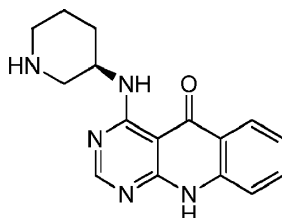
La síntesis del compuesto **92-3**



5 A una solución del compuesto **92-2** (210 mg, 0,5 mmol) en MeOH (4 mL) y agua (2 mL), se añadió LiOH (52 mg, 1,22 mmol) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **92-3** (200 mg, Rendimiento 97%).

LCMS (ESI) m/z: 314 (M+1-Boc)

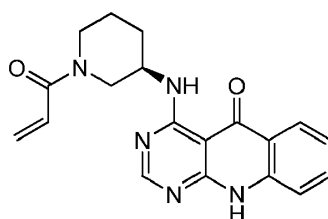
La síntesis del compuesto **92-4**



10 El compuesto **92-3** (200 mg, 0,5 mmol) se disolvió en oxiclورو de fósforo (POCl₃) (5 mL), y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. A esta solución se le añadió agua helada y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (aq., 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **92-4** (30 mg, Rendimiento 20%).

15 LCMS (ESI) m/z: 296 (M+1)

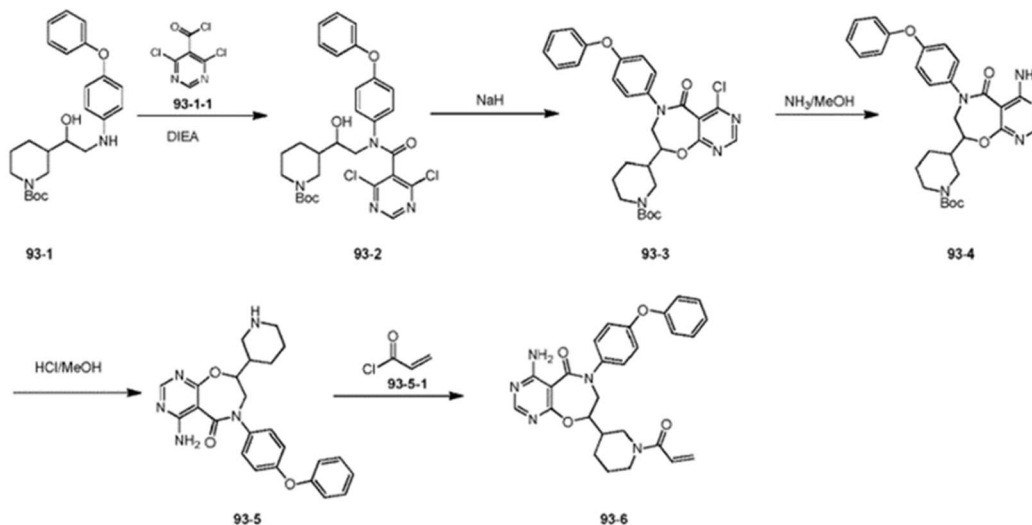
La síntesis del compuesto **92-5**



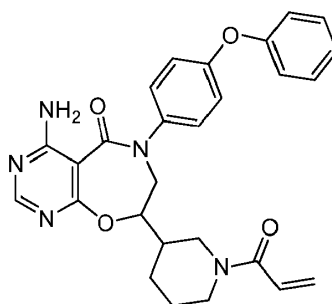
20 A una solución del compuesto **92-4** (30 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) se añadió sucesivamente DIPEA (13 mg, 0,1 mmol) y el compuesto **92-4-1** (14 mg, 0,15 mmol) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron por separado con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y una solución saturada de NaCl (aq., 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por HPLC para dar el compuesto **92-5** (5 mg, Rendimiento 13,9%, sólido blanco).

25 LCMS (ESI) m/z: 350 (M+1).

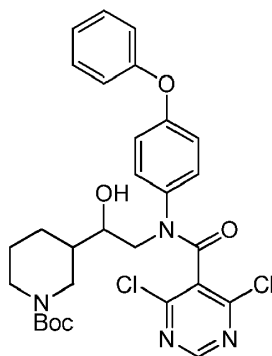
Esquema 58



Ejemplo 96



La síntesis del compuesto **93-2**



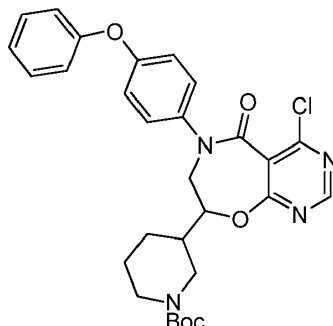
5

A una solución del compuesto **93-1** (1,5 g, 3,64 mmol) y DIPEA (0,9 g, 7,28 mmol) en DCM (15 mL) se añadió el compuesto **93-1-1** (0,82 g, 4 mmol) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (aq., 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **93-2** (500 mg, Rendimiento 23%).

10

LCMS (ESI) m/z: 487 ($\text{M}+1\text{-Boc}$)

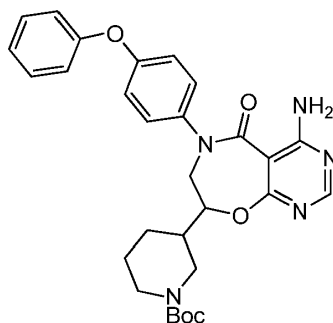
La síntesis del compuesto **93-3**



5 A una solución del compuesto **93-2** (50 mg, 0,085 mmol) en DMF (2 mL), se añadió NaH (2 mg, 0,085 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (30 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **93-3** (30 mg, Rendimiento 65%).

LCMS (ESI) m/z: 451 (M+1-Boc)

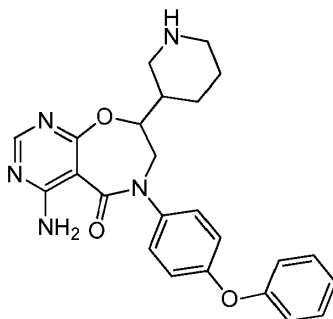
La síntesis del compuesto **93-4**



10 El compuesto **93-3** (30 mg, 0,0543 mmol) se añadió al recipiente, seguido de una solución de amoníaco en MeOH (5 mL), y la solución de reacción se calentó a 70°C y se dejó reaccionar durante 12 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró y después se añadió una solución de NaHCO₃ saturada (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (aq., 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **93-4** (25 mg, Rendimiento 86%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

15 LCMS (ESI) m/z: 431 (M+1-Boc)

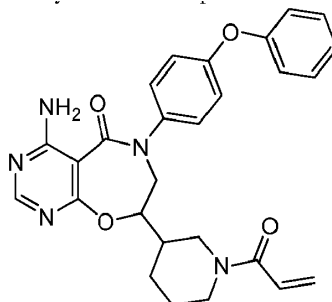
La síntesis del compuesto **93-5**



20 La solución del compuesto **93-4** (20 mg, 0,037 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en MeOH (5 mL) se agitó a r.t. durante 4 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró y después se añadió agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (aq., 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto **93-5** (15 mg, Rendimiento 94 %) que se usó directamente para la siguiente etapa.

25 LCMS (ESI) m/z: 431 (M+1)

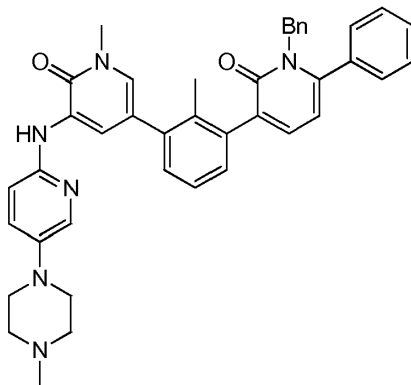
La síntesis del compuesto **93-6**



5 A una solución del compuesto **93-5** (200 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (60 mg, 0,46 mmol) en DCM (8 mL) se añadió el compuesto **93-5-1** (41,4 mg, 0,46 mmol) a 0°C, y después la solución de reacción se agitó a r.t. durante 4 h y se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **96-6** (180 mg, Rendimiento 81,35%, sólido blanco).

LCMS (ESI) m/z: 486 (M+1)

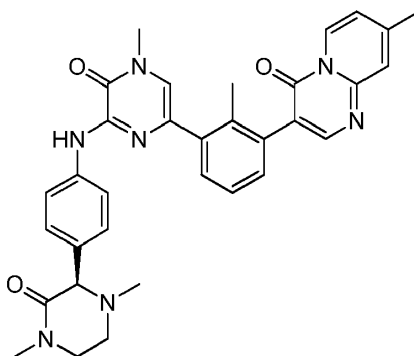
Ejemplo 97



10 En el Ejemplo 97, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 12.

LCMS (ESI) m/z: 559 (M+1)

Ejemplo 98

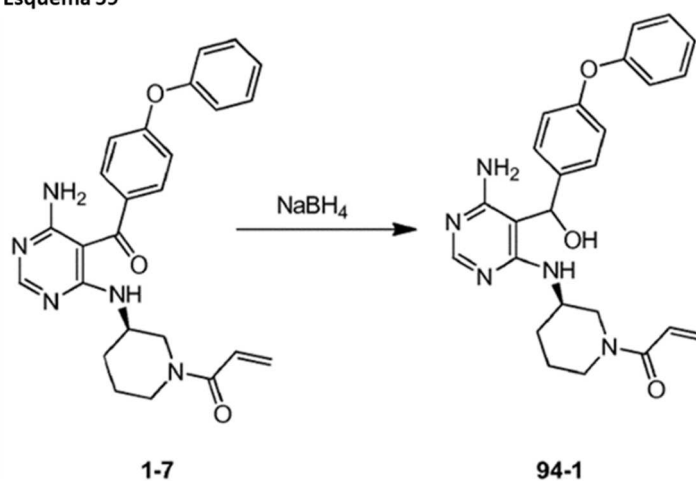


En el Ejemplo 98, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 6.

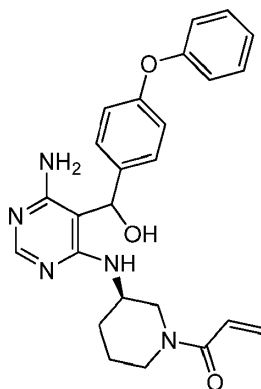
15 LCMS (ESI) m/z: 575 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 9,11-9,09 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 4H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,26-3,23 (m, 3H), 3,06-3,05 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,70-2,70 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01-2,00 (m, 3H)

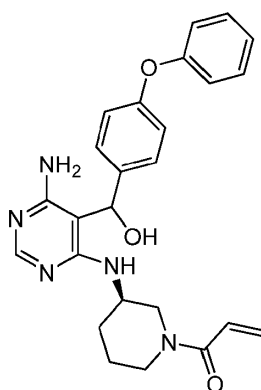
Esquema 59



Ejemplo 99



La síntesis del compuesto **94-1**



5

10

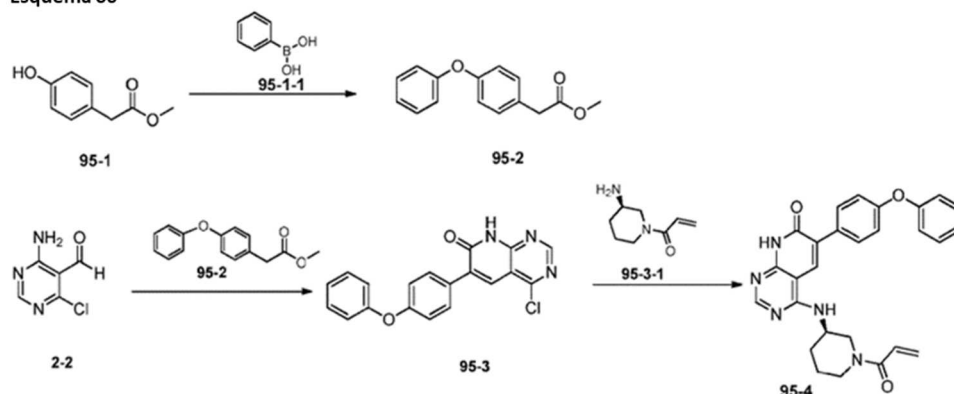
A una solución del compuesto **1-7** (45 mg, 0,101 mmol) en MeOH (10 mL), se añadió borohidruro de sodio (7,65 mg, 0,202 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se añadió una solución de NH₄Cl saturada (aq., 10 mL) al residuo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **94-1** (22 mg, Rendimiento 48%, sólido blanco).

LCMS (ESI) m/z: 446 (M+1)

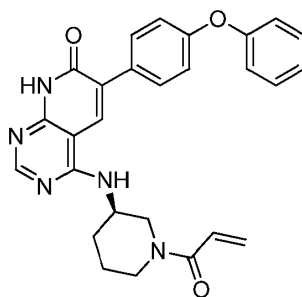
15

¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ ppm 7,89-7,91 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 4H), 6,90-7,17 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 4H), 6,35-6,39 (m, 1H), 6,03-6,08 (m, 1H), 5,63-5,71 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 3,43-3,62 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 3H)

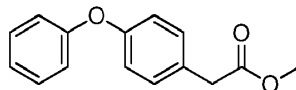
Esquema 60



Ejemplo 100



La síntesis del compuesto **95-2**



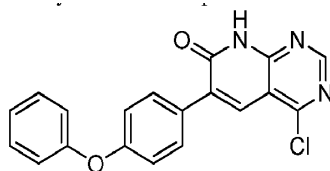
5

El compuesto **95-1** (3,32 g, 20 mmol), el compuesto **95-1-1** (3,58 g, 20 mmol), $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ (4,88 g, 40 mmol), tamices moleculares 4A y piridina (8 mL) se añadieron a DCM (100 mL), y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 12 h, seguido de filtración. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaCl (20 mL), se secó y se concentró para dar el compuesto **95-2** (3,3 g, Rendimiento 68%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

10 LCMS (ESI) m/z: 243 (M+1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 7,38-7,33 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H)

La síntesis del compuesto **95-3**

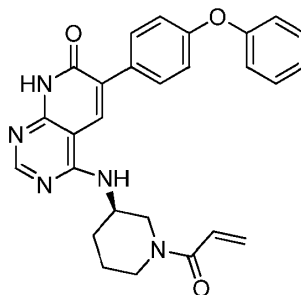


15 A una solución del compuesto **2-2** (0,78 g, 4,96 mmol) y el compuesto **95-2** (1 g, 4,13 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió DBU (0,78 g, 4,96 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado. La reacción se paró con agua (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **95-3** (1 g, Rendimiento 71%, sólido amarillo).

20

LCMS (ESI) m/z: 350 (M+1)

La síntesis del compuesto **95-4**

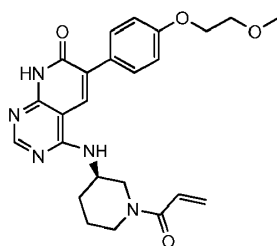


A una solución del compuesto **95-3** (250 mg, 0,72 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió el compuesto **95-3-1** (100 mg, 0,65 mmol) y DIPEA (168 mg, 1,29 mmol), y la solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró directamente para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **95-4** (30 mg, Rendimiento 20%, sólido blanco).

LCMS (ESI) m/z: 468 (M+1)

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ ppm 8,43-8,41 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,04-6,77 (m, 4H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,09-2,84 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,47-1,17 (m, 1H)

Ejemplo 101

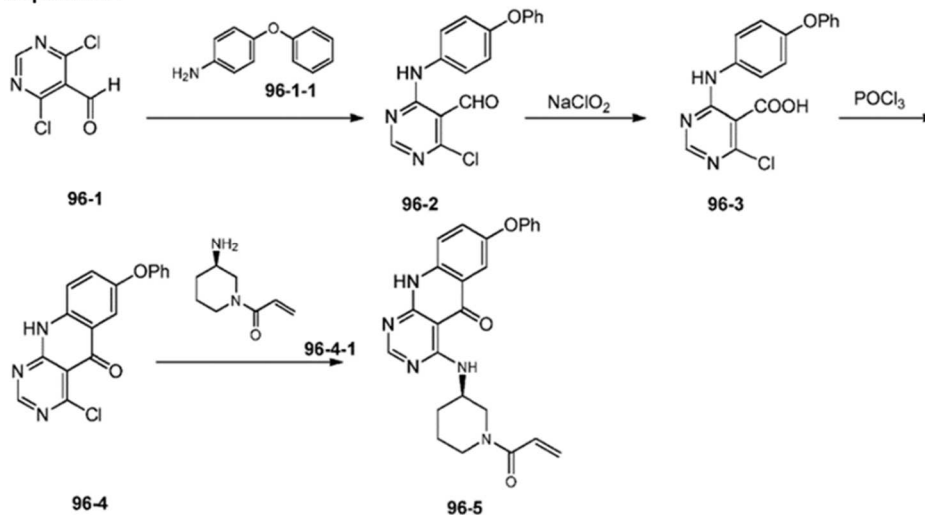


En el Ejemplo 101, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 100.

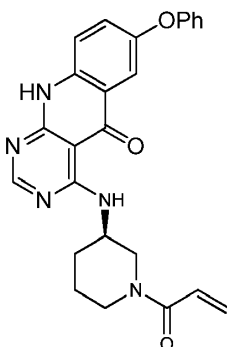
LCMS (ESI) m/z: 450 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8,38-8,37 (m, 2H), 8,32-8,29 (m, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 4,15-4,14 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,61-3,51 (m, 3H), 2,69-2,37 (m, 4H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 3H)

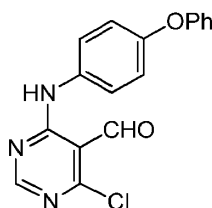
Esquema 61



Ejemplo 102



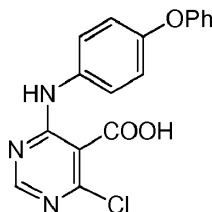
La síntesis del compuesto **96-2**



- 5 A una solución del compuesto **96-1** (2 g, 11,4 mmol) en DCM (20 mL) se añadió por separado el compuesto **96-1-1** (2,1 g, 11,4 mmol) y DIPEA (2,94 g, 22,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **96-2** (2,5 g, Rendimiento 67,6%).

LCMS (ESI) m/z: 326 (M+1)

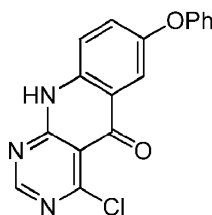
La síntesis del compuesto **96-3**



- 15 A una solución del compuesto **96-2** (1,0 g, 3 mmol), 2-metil-2-butano (1,05 g, 15 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (NaH₂PO₄) (1,44 g, 12 mmol) en tert-butanol (30 mL) y agua (10 mL) se añadió hipoclorito de sodio (NaClO) (1,08 g, 12 mmol) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó a ácido débil con HCl diluido (10 mL, 4 M). Después, la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL x 2), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto **96-3** (500 mg, Rendimiento 49%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 342 (M+1)

La síntesis del compuesto **97-4**

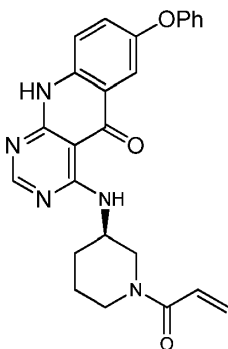


- 25 La solución del compuesto **96-3** (500 mg, 1,47 mmol) en POCl₃ (5 mL) se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 3 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se enfrió a r.t. y

después se añadió lentamente en agua helada (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **96-4** (300 mg, Rendimiento 63,3%, líquido aceitoso amarillo).

5 LCMS (ESI) m/z: 324 (M+1)

La síntesis del compuesto **96-5**

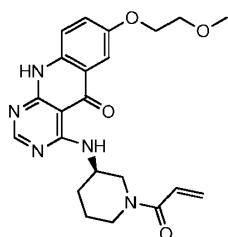


10 A una solución del compuesto **96-4** (50 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (38,7 mg, 0,3 mmol) en tert-butanol (2 mL) se añadió el compuesto **96-4-1** (23,1 mg, 0,15 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 3 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (20 mL) a esta solución para parar la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **96-5** (11 mg, Rendimiento 16,7%, sólido blanco).

15 LCMS (ESI) m/z: 442 (M+1)

¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,68-7,68 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,70-6,80 (d, J=40 Hz, 1H), 6,13-6,09 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,81-3,57 (m, 4H), 2,13-1,62 (m, 4H)

Ejemplo 103



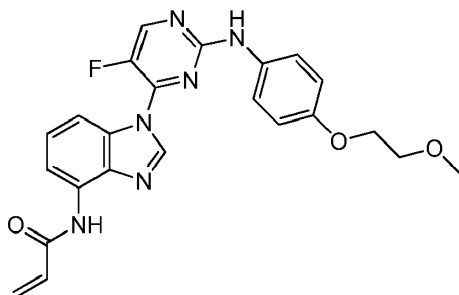
20

En el Ejemplo 103, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 102.

LCMS (ESI) m/z: 424 (M+1)

25 ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ ppm 8,45 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,60 (d, J=8 MHz, 1H), 7,46-7,48 (d, J=8 MHz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,12-6,22 (m, 1H), 5,64-5,80 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,24-4,25 (m, 2H), 3,81-3,82 (m, 4H), 3,71-3,72 (m, 1H), 2,70-2,71 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,8 (s, 1H)

Ejemplo 104

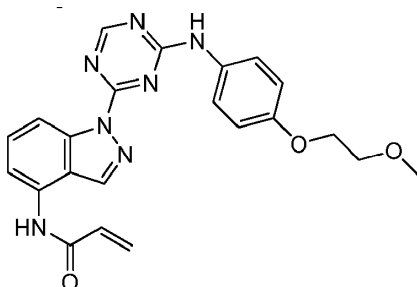


En el Ejemplo 104, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 14.

LCMS (ESI) m/z: 449 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,42-8,41 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44-7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,50-6,46 (d, J=16,8 Hz, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 5,81-5,79 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,17-4,15 (t, 2H), 3,80-3,78 (t, 2H), 3,48 (s, 3H).

Ejemplo 105

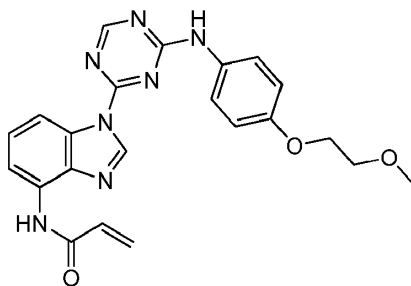


En el Ejemplo 105, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 15.

LCMS (ESI) m/z: 432 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8,64 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,48-6,44 (m, 1H), 6,36-6,34 (m, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

Ejemplo 106

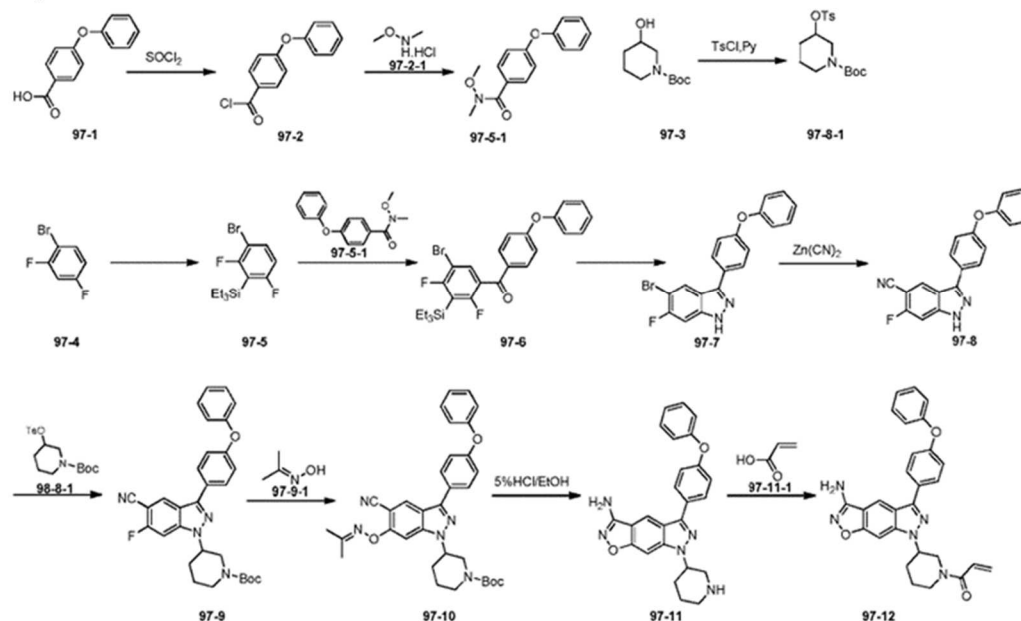


En el Ejemplo 106, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 15.

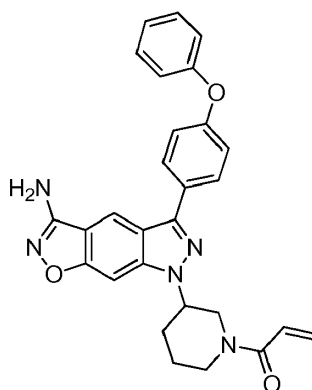
LCMS (ESI) m/z: 432 (M+1)

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ ppm 10,19 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, J=8 Hz, 1H), 7,60-7,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,02-7,00 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,33-6,28 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,16-4,14 (t, 2H), 3,71-3,68 (t, 2H), 3,35 (s, 3H).

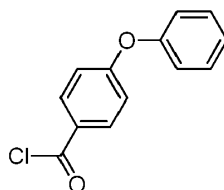
Esquema 62



Ejemplo 107



La síntesis del compuesto 97-2

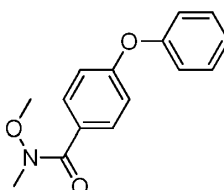


5

El compuesto 97-1 (10 g, 46 mmol) y DMF (dos gotas) se disolvieron en cloruro de tionilo (SOCl_2) (30 mL), y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto 97-2 (10,6 g, Rendimiento 100%, líquido aceitoso amarillo) que se usó directamente para la siguiente etapa.

10 LCMS (ESI) m/z : 234 ($M+1$)

La síntesis del compuesto 97-5-1

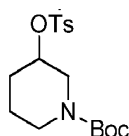


A una solución del compuesto **97-2-1** (5,03 g, 51 mmol) y TEA (19 mL, 140 mmol) en DCM (150 mL) se añadió una solución del compuesto **97-2** (10,6 g, 46 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C, y la solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 18 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (100 mL) a esta solución y la solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-5-1** (12 g, Rendimiento 99%, líquido aceitoso amarillo).

LCMS (ESI) m/z: 258 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7,72 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H)

La síntesis del compuesto **97-8-1**

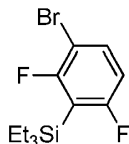


A una solución del compuesto **97-3** (1 g, 4,97 mmol) y piridina (Py) (1,18 mL, 14,9 mmol) en DCM (30 mL), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl) (1,89 g, 9,94 mmol) a 0°C y la solución de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 18 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-8-1** (700 mg, Rendimiento 39%, sólido blanco).

LCMS (ESI) m/z: 356 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7,79 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,44 (sa, 1H), 3,55 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,25 (sa, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,83 (sa, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 11H)

La síntesis del compuesto **97-5**

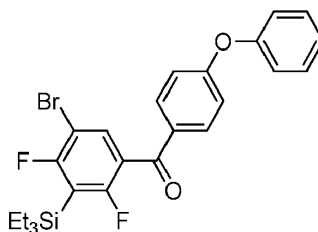


A una solución del compuesto **97-4** (10 g, 51 mmol) en THF anhidro (100 mL) se añadió lentamente LDA (25 mL, 62 mmol) a -78°C y la solución de reacción se agitó durante 1 h, después de lo cual se añadió etilclorosilano (10,5 mL, 57 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con una solución de NH₄Cl saturada (aq., 100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto **97-5** (15,7 g, Rendimiento 100%, líquido aceitoso incoloro) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 309 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7,53-7,47 (m, 1H), 6,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 0,98-0,82 (m, 15H)

La síntesis del compuesto **97-6**



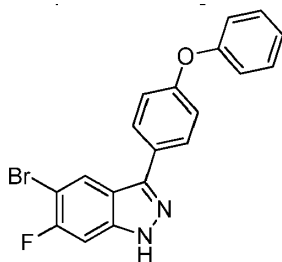
A una solución del compuesto **97-5** (14 g, 46 mmol) en THF anhidro (140 mL) se añadió lentamente LDA (18,4 mL, 46 mmol) a -78°C y la solución de reacción se agitó durante 1 h, después de lo cual se añadió el compuesto **97-5-1** (12 g, 46 mmol) y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con una solución de NH₄Cl saturada (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se

evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-5** (11 g, Rendimiento 47%, líquido aceitoso amarillo).

LCMS (ESI) m/z: 505 (M+1)

5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 7,80-7,77 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 1,03-0,87 (m, 15H)

La síntesis del compuesto **97-7**

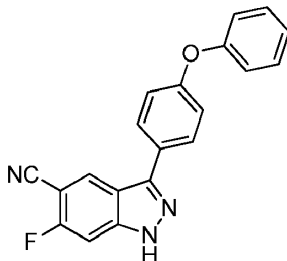


10 A una solución del compuesto **97-6** (5,3 g, 10,53 mmol) en etilenglicol (20 mL) se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,62 mL, 10,53 mmol) y la solución de reacción se calentó a 130°C y se agitó durante 18 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-7** (900 mg, Rendimiento 22%, sólido amarillo).

LCMS (ESI) m/z: 383 (M+1)

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 11,2 (s, 1H), 8,16 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 4H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2H)

La síntesis del compuesto **97-8**

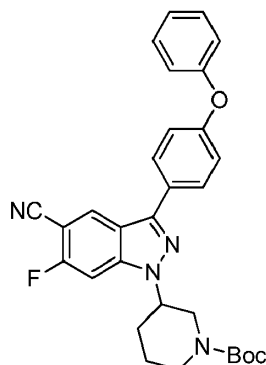


20 A una solución del compuesto **97-7** (900 mg, 10,53 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (550 mg, 4,7 mmol) en DMF (20 mL) se añadió DPPF (1,56 g, 2,82 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,07 g, 1,17 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se calentó a 100°C y se dejó reaccionar durante 4 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (60 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-8** (570 mg, Rendimiento 74%, sólido amarillo).

25 LCMS (ESI) m/z: 330 (M+1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 11,5 (s, 1H), 8,31 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,09 (d, $J=7,6$ Hz, 2H)

La síntesis del compuesto **97-9**

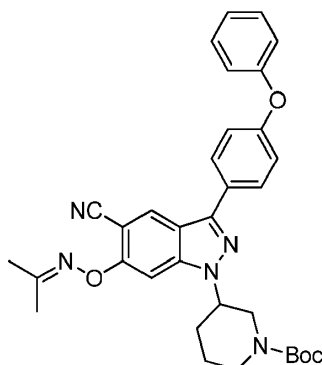


- 5 La solución del compuesto **97-8** (570 mg, 1,73 mmol), el compuesto **97-8-1** (615 mg, 1,73 mmol) y Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,19 mmol) en DMF (15 mL) se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno y se dejó reaccionar durante 18 h, después de lo cual se añadió agua (60 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de NaCl (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **97-9** (150 mg, Rendimiento 17%, sólido amarillo).

LCMS (ESI) m/z: 413 (M+1-Boc)

- 10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 8,28 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,29 (sa, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,13-4,12 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,96 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 1,53-1,41 (m, 11H).

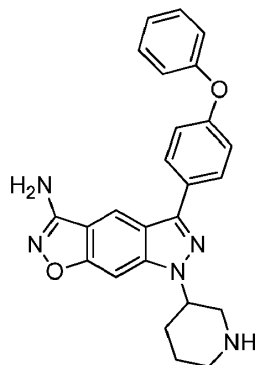
La síntesis del compuesto **97-10**



- 15 La solución del compuesto **97-9** (150 mg, 292 μmol) y t-butoxido de potasio (49 mg, 439 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 0°C durante 0,5 h, después de lo cual se añadió el compuesto **97-9-1** (32 mg, 439 μmol). La solución resultante se calentó a r.t. y se agitó durante 0,5 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (aq., 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto **97-10** (100 mg, Rendimiento 61%, sólido amarillo) que se usó directamente para la siguiente etapa.
- 20

LCMS (ESI) m/z: 466 (M+1-Boc)

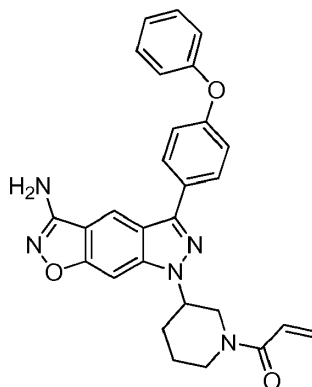
La síntesis del compuesto **97-11**



5 A una mezcla de HCl al 5 % (7 mL) y EtOH (7 mL) se le añadió el compuesto **98-10** (100 mg, 0,17 mmol) y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 18 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se evaporó y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (aq., 30 mL). Después, la solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **97-11** (75 mg, Rendimiento 100%, sólido amarillo).

LCMS (ESI) m/z: 426 (M+1).

La síntesis del compuesto **97-12**



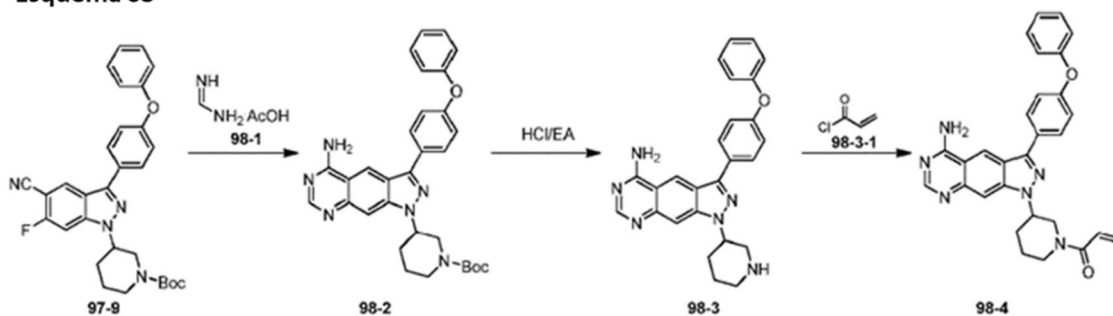
10 A una mezcla del compuesto **97-11** (56 mg, 0,13 mmol) y TEA (0,03 mL, 221 μmol) en DCM (5 mL), se añadió ácido acrílico (6,7 mg, 73 μmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **97-12** (11 mg, Rendimiento 31%, sólido blanco).

15

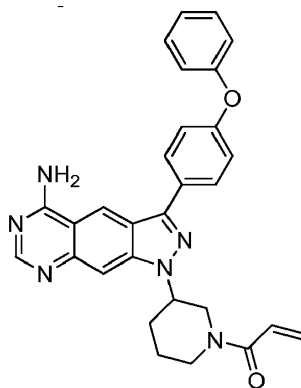
LCMS (ESI) m/z: 480 (M+1)

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8,07 (sa, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,70-6,51 (m, 1H), 6,39-6,30 (m, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 4,97 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,64 (sa, 2H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,79 (sa, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,92 (sa, 1H), 2,44 (sa, 1H), 2,32 (d, J=10 Hz, 1H), 2,06 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J=12,0 Hz, 1H)

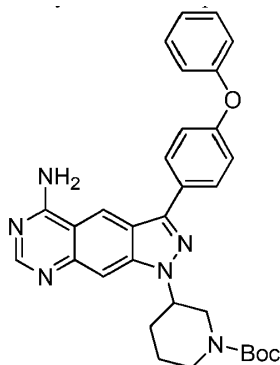
Esquema 63



Ejemplo 108



La síntesis del compuesto **98-2**



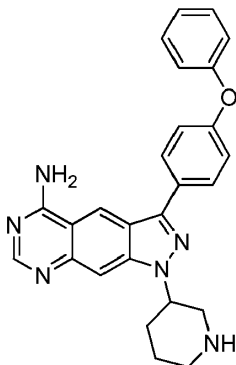
5

10

A una solución de compuesto **98-1** (210 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidra (5 mL), se añadió NaH (162 mg, 4,06 mmol) y la solución de reacción se agitó a r.t. durante 1 h, después de lo cual se añadió el compuesto **97-9** (260 mg, 507 μmol) y la solución resultante se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la reacción se paró con agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (aq., 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **98-2** (30 mg, Rendimiento 14%, sólido amarillo) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 437 (M+1)

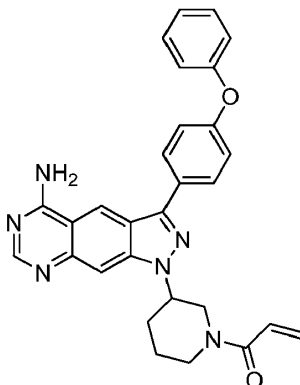
La síntesis del compuesto **98-3**



- 5 A una solución de HCl en EtOAc (1 mL, 4 M) se le añadió el compuesto **98-2** (30 mg, 55 μ mol), y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la solución de reacción se evaporó y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (aq., 10 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título **98-3** (24 mg, Rendimiento 100%, sólido amarillo) que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z: 437 (M+1).

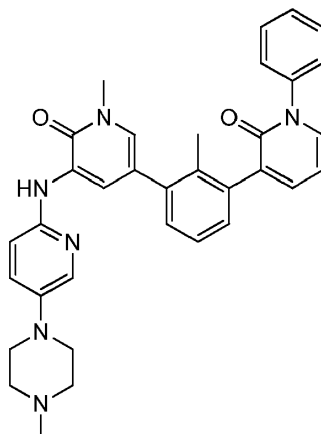
- 10 La síntesis del compuesto **98-4**



- 15 A una mezcla del compuesto **98-3** (24 mg, 54 μ mol) y TEA (0,03 mL, 221 μ mol) en DCM (5 mL), se añadió ácido acrílico (5 mg, 54 μ mol) en atmósfera de nitrógeno y la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que la LCMS indicara que la reacción se había completado, se añadió agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (10 mL x 3). Después se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **98-4** (2 mg, Rendimiento 7,4%, sólido blanco).

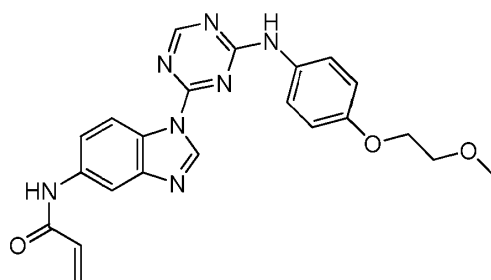
LCMS (ESI) m/z: 491 (M+1)

- 20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 9,04 (sa, 1H), 8,20-8,07 (m, 3H), 7,74-7,37 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,74-6,62 (m, 1H), 6,40 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,01 (sa, 1H), 4,72 (sa, 1H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,56 (sa, 1H), 3,38 (sa, 1H), 2,32-2,36 (d, J=13,2 Hz, 2H), 2,05 (sa, 1H), 1,40 (sa, 2H).

Ejemplo 109

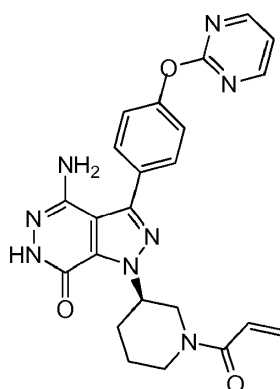
En el Ejemplo 109, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 12.

LCMS (ESI) m/z: 559 (M+1)

5 **Ejemplo 110**

En el Ejemplo 110, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 15.

LCMS (ESI) m/z: 432 (M+1)

Ejemplo 111

10

En el Ejemplo 111, el proceso de síntesis fue similar al del Ejemplo 32.

LCMS (ESI) m/z: 459 (M+1)

15

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 10,29-9,99 (m, 1H), 8,61 (d, J=4,77 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,11 (t, J=4,77 Hz, 1H), 6,64 (d, J=10,79 Hz, 1H), 6,26 (d, J=15,31 Hz, 1H), 5,64 (d, J=10,54 Hz, 1H), 5,50 (sa, 1H), 4,74-5,01 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 1H), 3,90-4,43 (m, 1H), 3,46-3,68 (m, 1H), 2,81-3,13 (m, 1H), 2,35 (sa, 2H), 2,01 (d, J=12,80 Hz, 1H), 1,77 (sa, 1H)

Ensayo de actividad inhibidora de BTK *in vitro***Objetivo:**

La inhibición de los compuestos sobre la quinasa BTK se evaluó por el método de quimioluminiscencia detectado por Envision, utilizando el valor de IC₅₀ de los compuestos como índice.

5 Materiales:

Quinasa BTK: Invitrogen-PR5442A

Kit de ensayo HTRF: Cisbio-62TK0PEJ

Placa para preparación de compuestos: Greiner-781280

Placa de ensayo: placa de 384 pocillos: PerkinElmer -6007299

10 ATP: Sigma-A7699

Kit Cisbio HTRF: Cisbio-62TK0PEJ

Centrífuga: Eppendorf-5810R

Lector: PerkinElmer-Envision-2104-0010

Bravo: Agilent Technologies-Bravo

15 Procedimientos y métodos:**Dilución en gradiente de compuestos:**

El compuesto de prueba se disolvió con DMSO hasta 1 mM como una solución madre. Dicha solución madre se diluyó con DMSO 10 veces, obteniendo así una solución inicial en una concentración de 1 μ M que se añadió a los pocillos en la segunda columna en una placa. Se añadieron 20 μ L de DMSO a otros pocillos usando Bravo. Después, se transfirieron 10 μ L de la solución inicial de los pocillos de la segunda columna a los pocillos de la tercera columna, seguido de la mezcla de la solución obtenida en los pocillos de la tercera columna, obteniendo así una primera solución diluida en una concentración de 1/3 μ M. Posteriormente, se transfirieron 10 μ L de la primera solución diluida desde los pocillos de la tercera columna a los pocillos de la cuarta columna, seguido de la mezcla de la solución obtenida en los pocillos de la cuarta columna, obteniendo así una segunda solución diluida en una concentración de 1/9 μ M. Dicha dilución en serie triple se realizó 10 veces, con 11 soluciones en concentraciones diluidas en serie y se obtuvo una solución diluida final en una concentración de 0,017 nM.

Todas las soluciones diluidas se diluyeron 25 veces más con agua ultrapura, obteniendo así soluciones de prueba, que se equilibraron a r.t. durante 30 min antes de su uso.

Reacción enzimática:

30 A 2,5 μ L de solución de prueba, que se pipetearon en cada pocillo de la placa de ensayo usando Bravo, se añadieron 5 μ L de mezcla de quinasa usando la pipeta multicanal. La mezcla se centrifugó a 1000 rpm durante 20 s, seguido de incubación a 23°C durante 30 min. La reacción se inició con 2,5 μ L de mezcla de ATP que Multidrop pipeteó en los pocillos.

35 La mezcla de reacción de la quinasa BTK (10 μ L) incluía BTK 1,0 nM, péptido biotina-TK1 1 μ M y ATP 20 μ M. El tampón de reacción incluía Hepes 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM y NaV₃VO₄ 0,01 mM. La mezcla de quinasa se dejó reaccionar en una incubadora a 23°C durante 90 min.

Finalización de la reacción:

La reacción se paró añadiendo 10 μ L de reactivo de detección a cada pocillo de la placa de ensayo y la placa se dejó en la incubadora a 23°C durante 1 h antes de leer en Envision.

40 Análisis de datos: los valores de IC₅₀ de los compuestos se calcularon utilizando ajuste de Excel.

Los resultados experimentales se enumeran en la Tabla 1:

Tabla 1 valores de IC₅₀ de Ejemplos probados por Envision

Muestras de prueba (compuestos del título)	IC ₅₀ de BTK (μ M)
Ejemplo 1	B

Ejemplo 2	C
Ejemplo 3	C
Ejemplo 4	C
Ejemplo 5	C
Ejemplo 6	C
Ejemplo 7	C
Ejemplo 8	C
Ejemplo 9	C
Ejemplo 10	C
Ejemplo 11	C
Ejemplo 12	C
Ejemplo 13	C
Ejemplo 14	C
Ejemplo 15	C
Ejemplo 16	B
Ejemplo 17	C
Ejemplo 18	C
Ejemplo 19	C
Ejemplo 20	A
Ejemplo 21	C
Ejemplo 22	A
Ejemplo 23	C
Ejemplo 24	C
Ejemplo 25	B
Ejemplo 26	C
Ejemplo 27	C
Ejemplo 28	A
Ejemplo 29	C
Ejemplo 30	B
Ejemplo 31	A
Ejemplo 32	A
Ejemplo 33	A
Ejemplo 34	A
Ejemplo 35	A
Ejemplo 36	A
Ejemplo 37	A
Ejemplo 38	A
Ejemplo 39	A
Ejemplo 40	C
Ejemplo 41	A
Ejemplo 42	B

Ejemplo 43	A
Ejemplo 44	A
Ejemplo 45	A
Ejemplo 46	A
Ejemplo 47	C
Ejemplo 48	A
Ejemplo 49	A
Ejemplo 50	B
Ejemplo 51	A
Ejemplo 52	A
Ejemplo 53	A
Ejemplo 54	A
Ejemplo 55	A
Ejemplo 56	A
Ejemplo 57	A
Ejemplo 58	A
Ejemplo 59	A
Ejemplo 60	A
Ejemplo 61	A
Ejemplo 62	A
Ejemplo 63	A
Ejemplo 64	B
Ejemplo 65	A
Ejemplo 66	A
Ejemplo 67	C
Ejemplo 68	A
Ejemplo 69	A
Ejemplo 70	C
Ejemplo 71	A
Ejemplo 72	A
Ejemplo 73	A
Ejemplo 74	A
Ejemplo 75	A
Ejemplo 76	A
Ejemplo 77	A
Ejemplo 78	B
Ejemplo 79	A
Ejemplo 80	A
Ejemplo 81	A
Ejemplo 82	A
Ejemplo 83	A

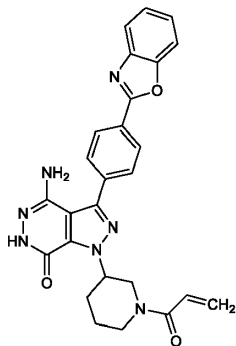
Ejemplo 84	A
Ejemplo 85	B
Ejemplo 86	C
Ejemplo 87	C
Ejemplo 88	A
Ejemplo 89	A
Ejemplo 90	B
Ejemplo 91	A
Ejemplo 92	A
Ejemplo 93	A
Ejemplo 107	C
Ejemplo 108	C
nota: $A \leq 0,1 \mu\text{M}$; $0,1 \mu\text{M} < B \leq 1,0 \mu\text{M}$; $1,0 \mu\text{M} < C \leq 10 \mu\text{M}$	

Los resultados mostraron que los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para inhibir la actividad de BTK, por lo que se pueden usar en la fabricación de medicamentos para inhibir la BTK.

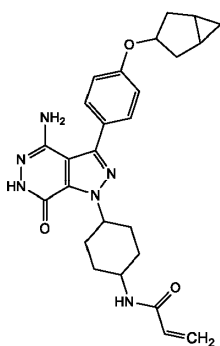
En la divulgación de esta especificación, los términos "una realización", "algunas realizaciones", "ejemplos", "ejemplos específicos" o "algunos ejemplos" y similares pretenden ser una combinación de las características, estructuras, materiales o características descritas en relación con las realizaciones o ejemplos que se incluyen en al menos una realización o ejemplo de la presente divulgación. En la presente especificación, la expresión esquemática de la terminología descrita anteriormente no se refiere necesariamente a la misma realización o ejemplo. Además, las características, estructuras, materiales o características particulares descritas en la presente memoria pueden combinarse en cualquier realización o ejemplo adecuado de cualquier manera adecuada.

REIVINDICACIONES

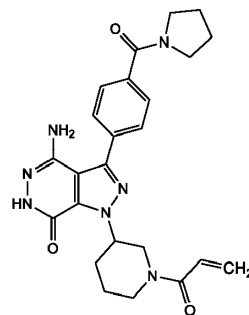
1. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, un estereoisómero, un N-óxido, un hidrato o un solvato del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:



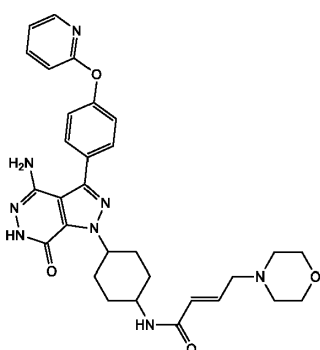
(1),



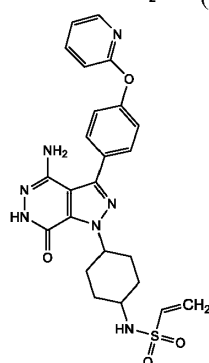
(2),



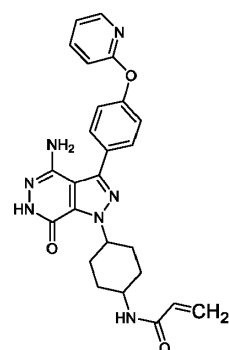
(3),



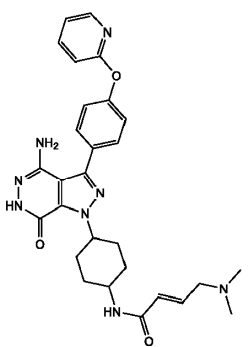
(5),



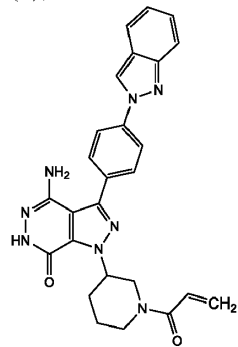
(6),



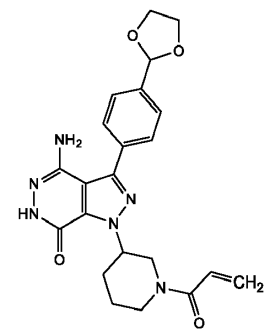
(7),



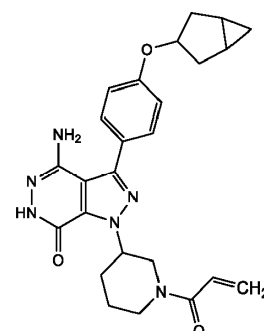
(8),



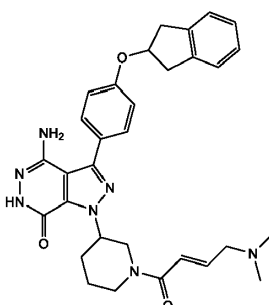
(9),



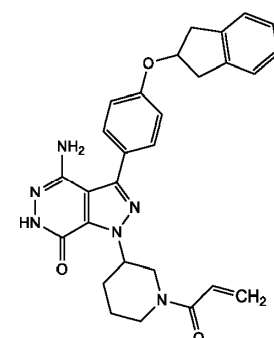
(16),



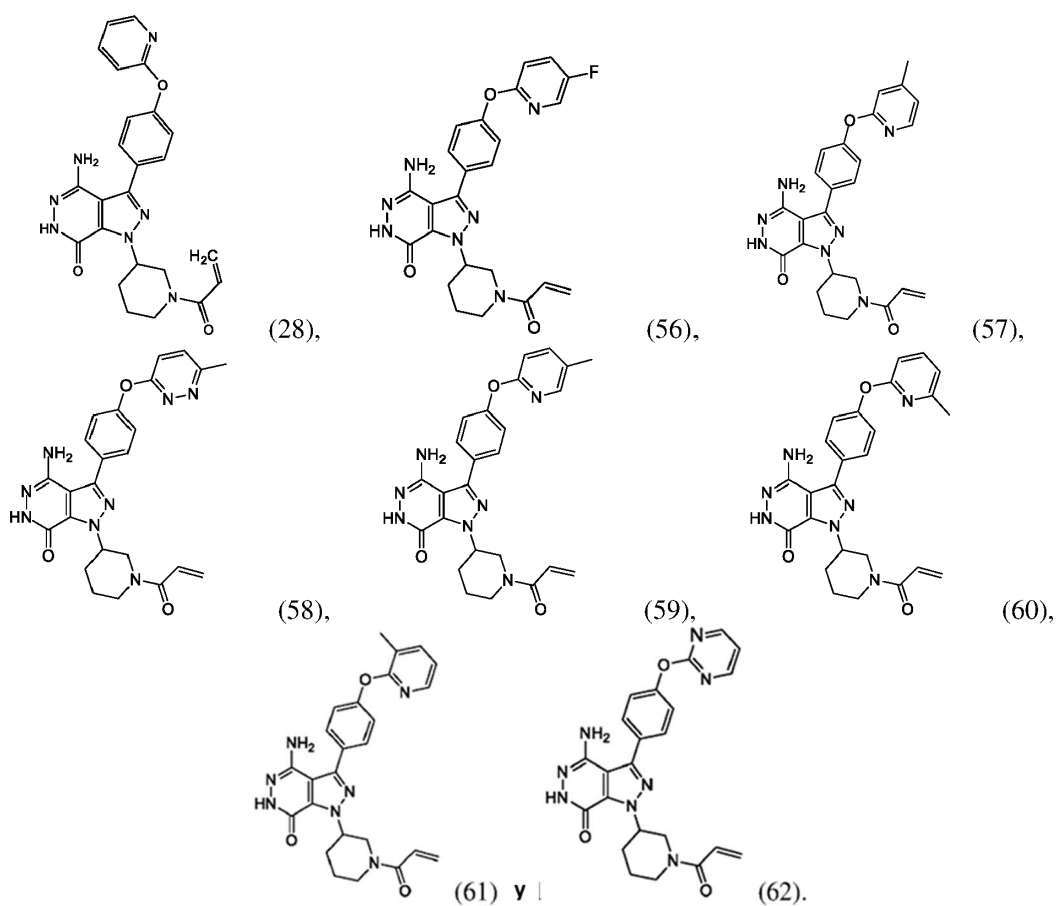
(17),



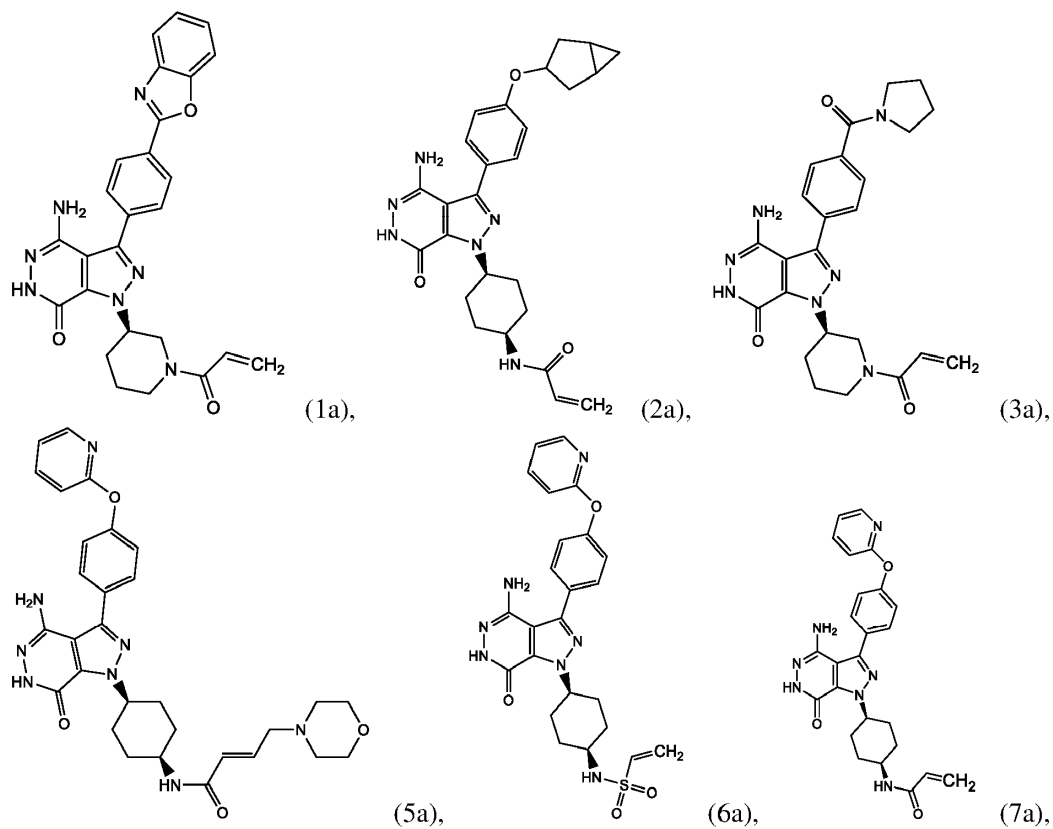
(18),

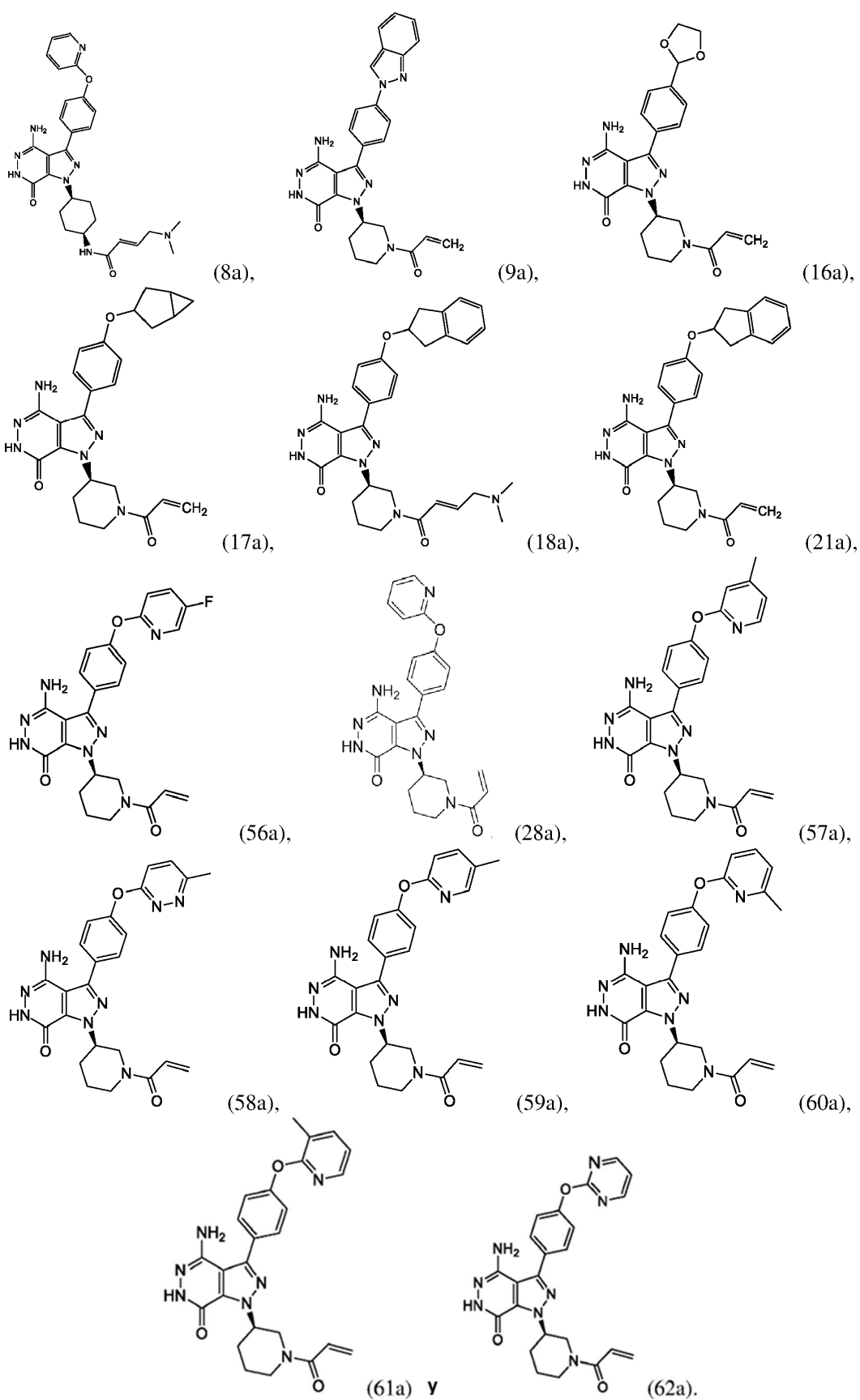


(21),



2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:





5

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en la inhibición de la tirosina quinasa de Bruton.