

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 074**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2019** **PCT/CN2019/074578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2019** **WO19154365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2019** **E 19750376 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3753937**

54 Título: **Inhibidor de ATR y su aplicación**

30 Prioridad:

07.02.2018 CN 201810124494

15.11.2018 CN 201811361512

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2024

73 Titular/es:

WUXI BIO CITY BIOPHARMACEUTICS CO., LTD.
(100.0%)

Room 315, Meiliang Road No. 88, Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214000, CN

72 Inventor/es:

QIAN, WENYUAN;
WANG, JIAN;
LI, JIE;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 970 074 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 ATR y su aplicación

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad para las siguientes solicitudes:

- 5 Solicitud china No. 201810124494.2, presentada el 7 de febrero de 2018.
Solicitud china No. 201811361512.5, presentada el 15 de noviembre de 2018.

Campo técnico

Se proporcionan compuestos como inhibidores de ATR y su uso para la fabricación de inhibidores de ATR y, en particular, un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Antecedentes

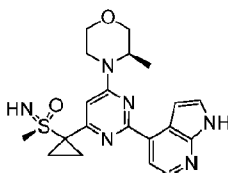
ATR (proteína quinasa relacionada con Rad3 y mutada por ataxia telangiectasia) pertenece a la familia PIKK (quinasa relacionada con fosatidilinositol-3-quinasa) y participa en la reparación de daños en el ADN para mantener la estabilidad genética. La proteína quinasa ATR tiene una respuesta sinérgica sobre el daño del ADN, el estrés de replicación y las alteraciones del ciclo celular. ATR y ATM pertenecen a la familia PIKK de proteínas quinasas de serina/treonina y son componentes comunes del ciclo celular y de la reparación de daños en el ADN, y otros miembros incluyen Chk1, BRCA1, p53. ATR es el principal responsable del estrés de replicación del ADN (detención de la horquilla de duplicación) y de la reparación de la rotura de cadena sencilla.

20 Cuando el ADN de cadena doble se rompe y se detiene la horquilla de replicación, la estructura del ADN de cadena sencilla activa ATR. La ADN polimerasa permanece en el proceso de replicación del ADN y la helicasa de replicación continúa desenrollándose en el extremo anterior de la horquilla de replicación del ADN, lo que da como resultado la producción de ADN de cadena sencilla (ADNcs) largo, que luego se une mediante ADN de cadena sencilla y RPA (proteína A de replicación). El complejo proteico que actúa ATR/ATR es reclutado por RPA ante estrés de replicación o daño del ADN en el sitio dañado, el complejo de ADN de cadena sencilla-RPA activa el complejo RAD17/rfc2-5 para unirse al sitio dañado, la unión ADN-ADNcs activa el heterodímero Rad9-HUS1-RAD1 (9-1-1), 9-1-1, a su vez, recluta TopBP1 para activar ATR. Una vez que se activa ATR, ATR promueve la reparación del ADN a través de objetivos posteriores, estabilizando y reiniciando las bifurcaciones de replicación detenidas y la detención transitoria del ciclo celular. Estas funciones las logra ATR mediante la mediación del objetivo Chk1 más adelante. ATR actúa como punto de control del daño del ADN en el ciclo celular durante la fase S. Puede mediar en la degradación de CDC25A a través de Chk1, retrasando así el proceso de replicación del ADN y proporcionando tiempo para reparar la bifurcación de replicación. ATR es también el principal regulador del punto de control del ciclo celular G2/M, evitando que las células entren en mitosis prematuramente antes de que se complete la replicación del ADN o se dañe el ADN. Esta detención del ciclo celular G2/M dependiente de ATR está mediada principalmente por dos mecanismos: 1. Degradación de CDC25A; 2. Fosforilación de Cdc25C por Chk1 para unirse a la proteína 14-3. La unión de Cdc25C a la proteína 14-3-3 promueve su exportación desde el núcleo y el aislamiento citoplasmático, inhibiendo así su capacidad para desfosforilar y activar la Cdc2 nuclear, lo que a su vez impide la entrada en la mitosis.

Las mutaciones del gen de ATR son muy raras y sólo unos pocos pacientes con síndrome de Seckel tienen mutaciones del gen de ATR, que se caracterizan por retraso del crecimiento y microcefalia. La alteración de las vías relacionadas con ATR puede provocar inestabilidad del genoma, y la mayoría de la quimioterapia contra el cáncer activa la proteína ATR. Además, la duplicación del gen de ATR se ha descrito como un factor de riesgo de rhabdomyosarcoma.

40 ATR es esencial para la autorreplicación celular y se activa en la fase S para regular el origen de la replicación y reparar las bifurcaciones de replicación dañadas. El daño a las bifurcaciones de replicación puede aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a los agentes anticancerígenos de platino e hidroxiurea y reducir la resistencia de las células cancerosas. Por lo tanto, la inhibición de ATR puede ser un método eficaz en el tratamiento del cáncer en el futuro.

45 El documento WO2011154737 divulga el Compuesto AZD6738 como inhibidor de ATR que tiene la siguiente estructura:



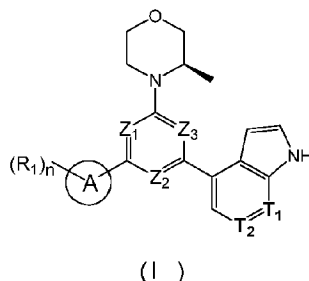
AZD6738

El documento WO2010073034 divulga compuestos de pirimidinil indol como inhibidores de ATR.

El documento WO2014140644 divulga una serie de entidades químicas tricíclicas que son inhibidores de ATR.

Resumen

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde,

n es 1, 2, 3 o 4;

Z₁, Z₂ y Z₃ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por CH y N, y al menos uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es N;

T₁ y T₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por C(R₂) y N;

el anillo A se selecciona del grupo formado por pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridilo;

R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R;

R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R;

R se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R';

R' se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y NH₂; siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(3R)-3-metil-4-[6-(piridin-3-il)-2-[1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]pirimidin-4-il]morfolina,

(R)-4-(2-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, o

(R)-5-(6-(3-metilmorfolino)-2-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-4-il)piridin-2-amina. Las realizaciones preferidas del compuesto del primer aspecto se exponen en las reivindicaciones 2 a 14.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, cada uno de R se selecciona independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, Et y -O-CH₃ y otras variables se definen como en este documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y ciclopropilo, en donde el alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R, y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, Et, -CH₂OH, -O-CH₃.



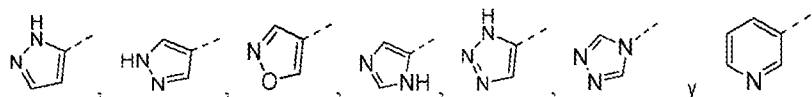
y



y otras variables se definen como en el presente documento.

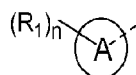
En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CH₃, Et y -CH₂-OH, y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, el anillo A se selecciona del grupo formado por

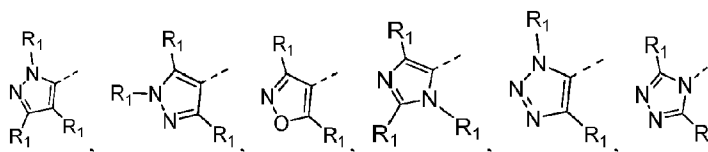


y otras variables se definen como en el presente documento.

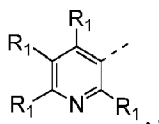
En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural



5 se selecciona del grupo formado por

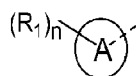


y

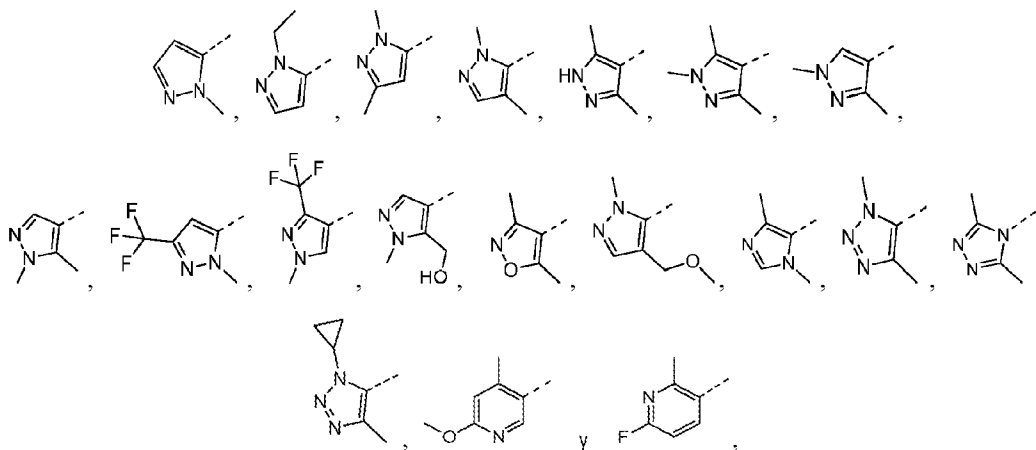


y otras variables se definen como en el presente documento.

10 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural



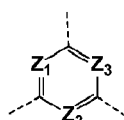
se selecciona del grupo formado por



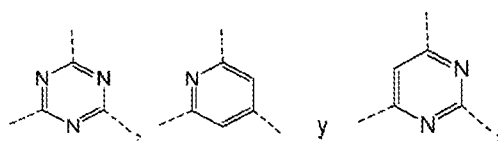
15

y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural

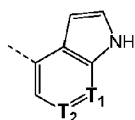


se selecciona del grupo formado por

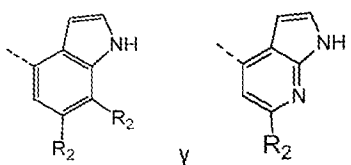


y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural



5 se selecciona del grupo formado por



y otras variables se definen como en el presente documento.

10 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación,

15 R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R;
R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R; y
R se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R'.

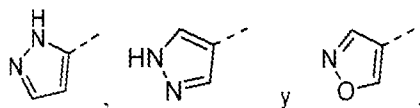
En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, cada uno de R se selecciona independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃ y Et, y otras variables se definen como en el presente documento.

20 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, Et y -CH₂OH y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃ y Et, y otras variables se definen como en el presente documento.

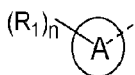
25 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, el anillo A se selecciona del grupo formado por pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo e imidazolilo, y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, el anillo A se selecciona del grupo formado por

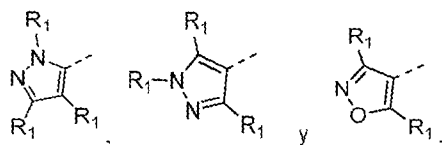


y otras variables se definen como en el presente documento.

30 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural

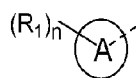


se selecciona del grupo formado por

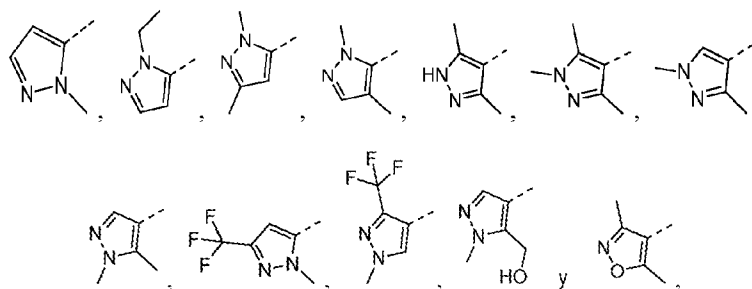


y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural

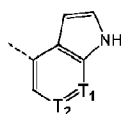


5 se selecciona del grupo formado por



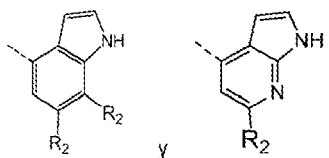
y otras variables se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, la unidad estructural



10

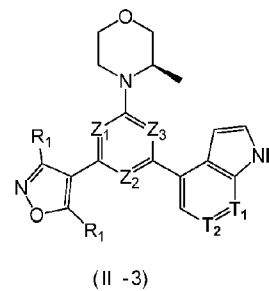
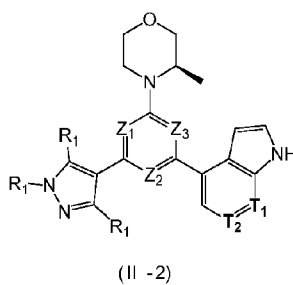
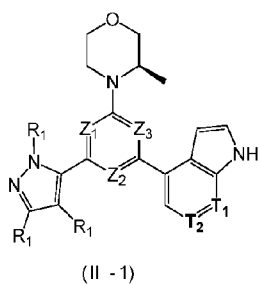
se selecciona del grupo formado por

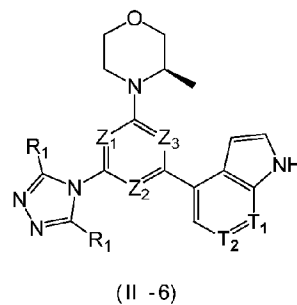
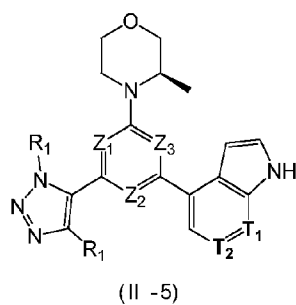
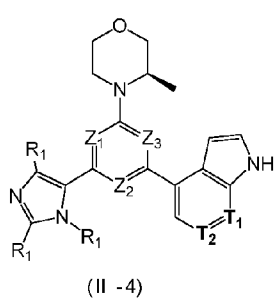


y otras variables se definen como en el presente documento.

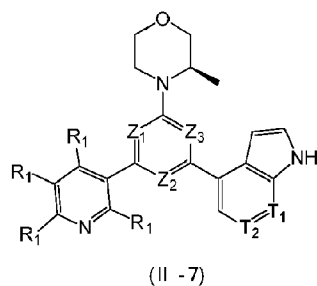
Algunas realizaciones de la presente divulgación se derivan de la combinación de las variables anteriores.

15 En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona el compuesto anterior o el tautómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable, seleccionada de





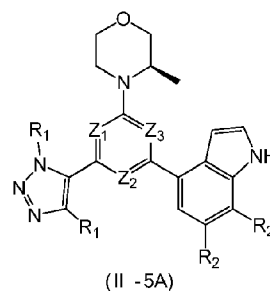
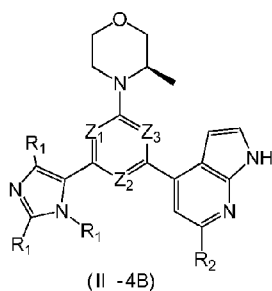
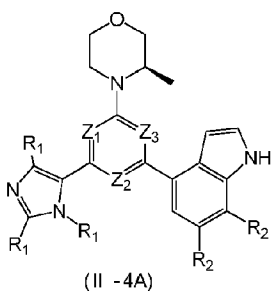
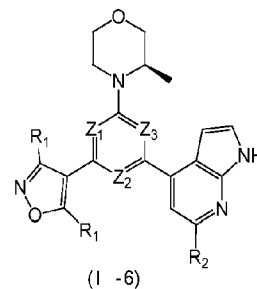
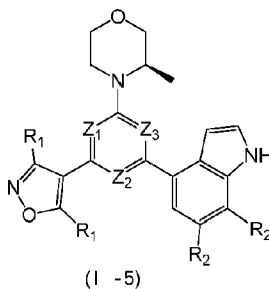
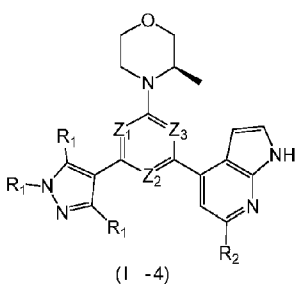
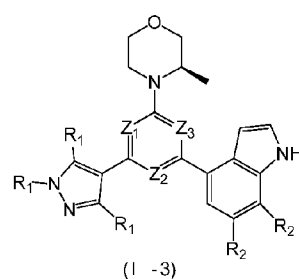
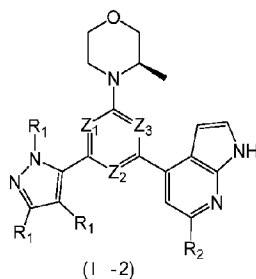
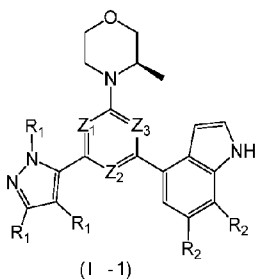
y

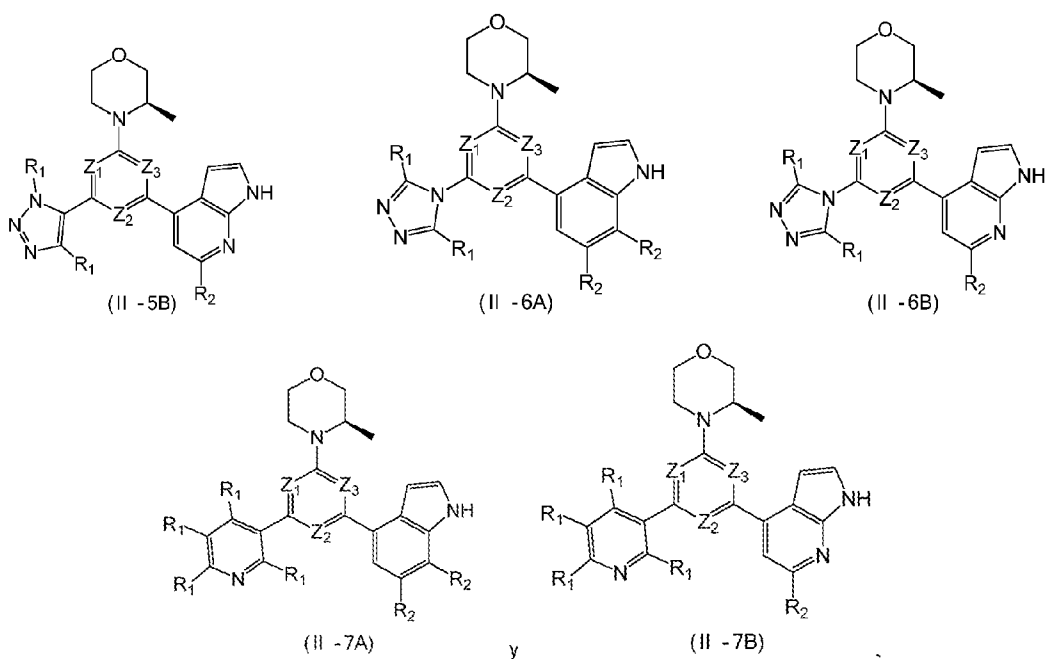


donde,

- 5 T₁, y T₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por C(R₂) y N;
R₁, R₂, Z₁, Z₂ y Z₃ se definen como en el presente documento.

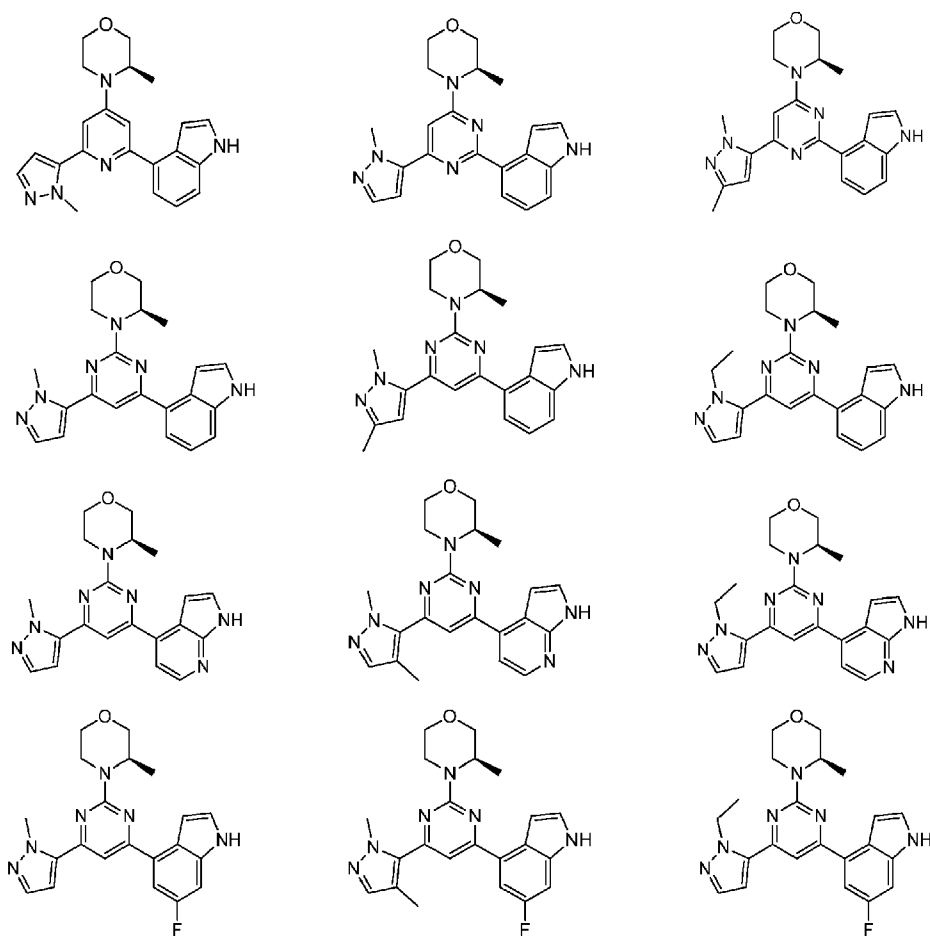
En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona el compuesto anterior o el tautómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable, seleccionada de

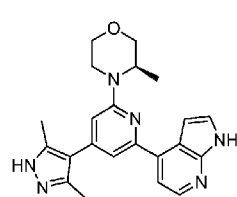
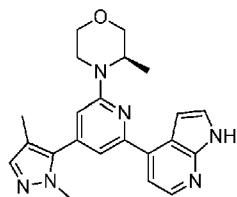
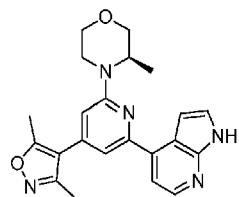
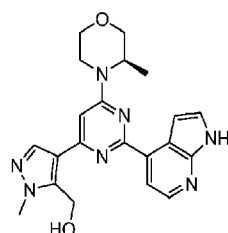
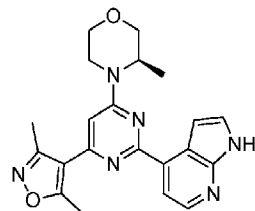
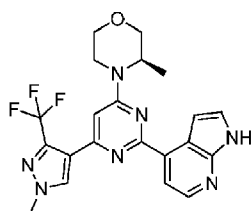
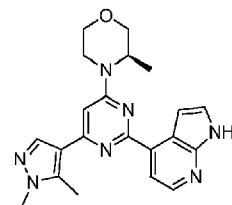
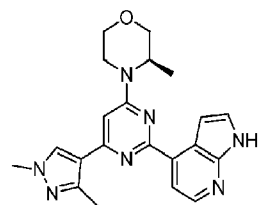
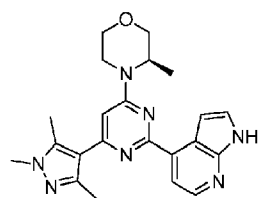
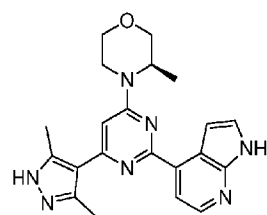
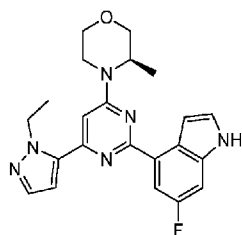
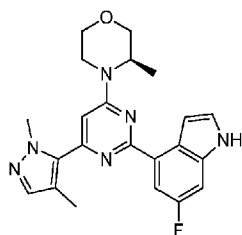
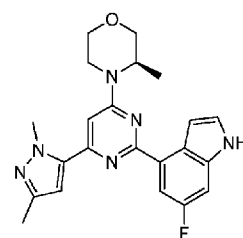
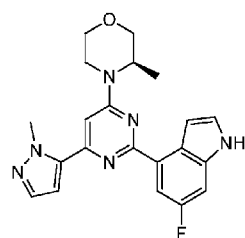
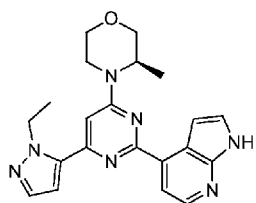
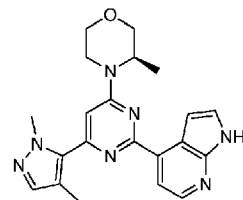
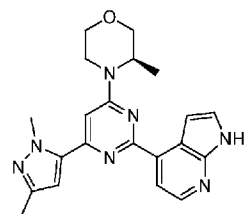
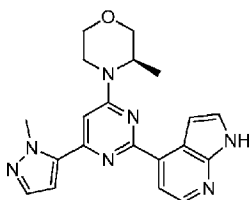
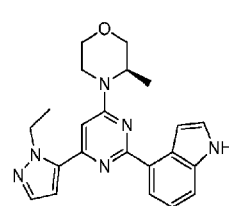
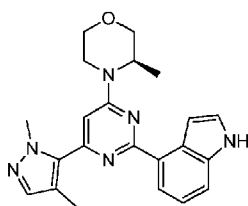
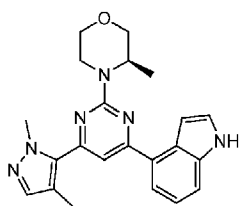


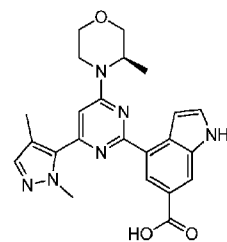
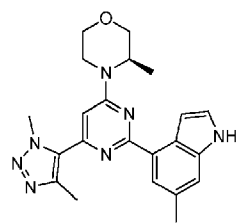
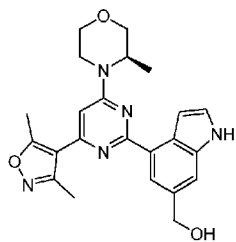
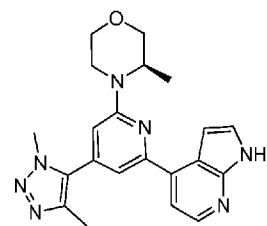
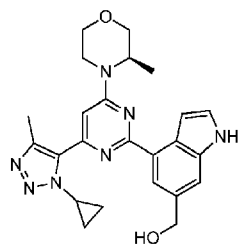
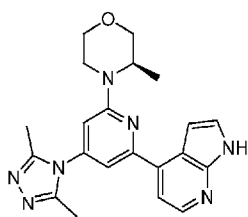
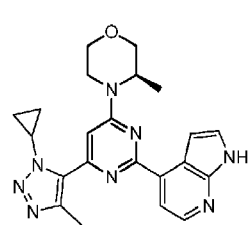
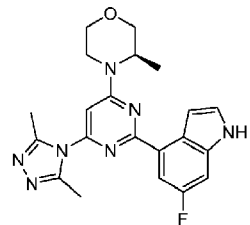
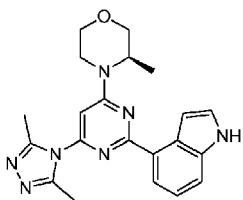
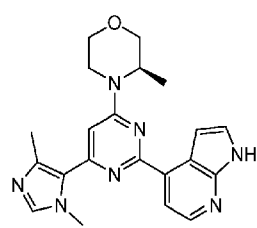
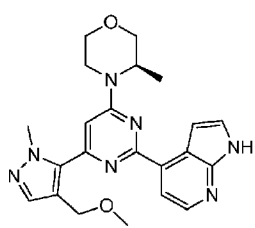
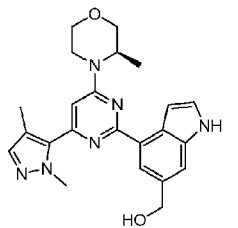
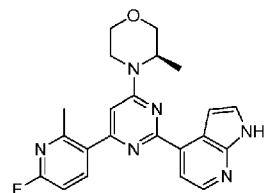
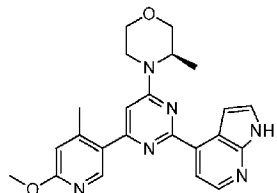
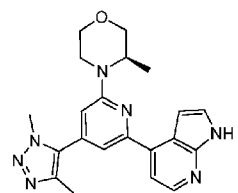
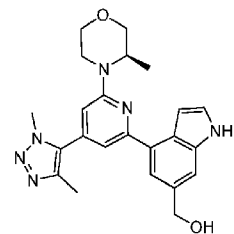
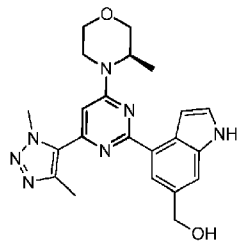
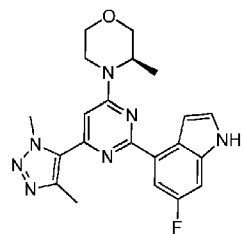
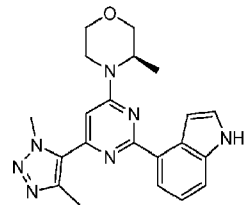
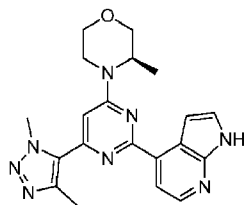
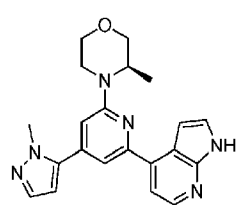


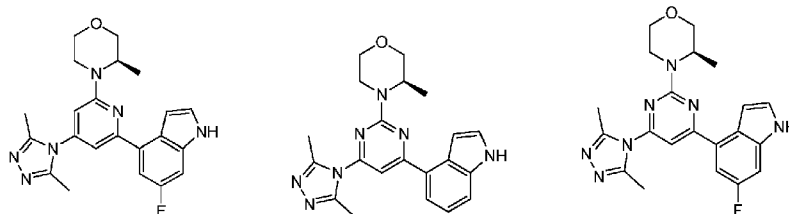
donde,
R₁, R₂, Z₁, Z₂ y Z₃ se definen como en el presente documento.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona también el compuesto anterior o el tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de

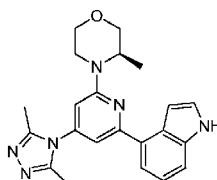








y



En un segundo aspecto, se proporciona el compuesto anterior del primer aspecto o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor sólido o un tumor hematológico.

Efecto técnico

Como nuevo inhibidor de ATR, los presentes compuestos tienen buena actividad inhibidora contra la ATR quinasa. Además, muestran buenos efectos supresores de tumores en modelos animales y tienen potencial como nuevos agentes antitumorales.

Definición y descripción

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tienen las siguientes definiciones. Un término o frase específica no debe considerarse indefinida o poco clara sin una definición específica y debe entenderse de acuerdo con sus significados normales. Un nombre comercial utilizado en este documento se referirá al artículo correspondiente o al ingrediente activo. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, para los compuestos, materiales, composiciones y/o forma de dosificación, con un criterio médico confiable, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación, que se prepara usando un compuesto encontrado en la presente divulgación que tiene un sustituyente específico con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente ácido, la sal de adición de base se puede obtener poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de base en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o similares. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente básico, la sal de adición de ácido se puede obtener poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso, etc.; y sales de ácidos orgánicos que incluyen, por ejemplo, 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, etc.; y también incluye sales de aminoácidos (tales como arginina, etc.), y sales de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico. Algunos compuestos específicos de la presente divulgación contienen grupos funcionales básicos y ácidos, que pueden convertirse en cualquier sal de adición de base o ácido.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene radicales ácidos o grupos básicos mediante procesos químicos convencionales. En general, el proceso de preparación de dichas sales es: en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, haciendo reaccionar estos compuestos en forma de ácido o base libre con una cantidad estequiométrica de base o ácido apropiado.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras específicas. La presente divulgación abarca todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómeros, isómero (*D*), isómero (*L*), y todas las demás mezclas, excepto las mezclas racémicas, tal como las mezclas enriquecidas con enantiómeros o diastereómeros, en la medida en que se ajusten a la reivindicación 1. Todas estas mezclas están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Puede haber

átomos de carbono asimétricos adicionales en alquilo y otros sustituyentes. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos en el alcance de la presente divulgación, en la medida en que se incluyan en la reivindicación 1.

A menos que se indique lo contrario, el término "enantiómero" o "isómero óptico" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el término "isómero cis-trans" o "isómero geométrico" está causado por un doble enlace o un enlace sencillo del átomo de carbono que forma el anillo que no puede girar libremente.

A menos que se indique lo contrario, el término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero en donde la molécula tiene dos o más centros quirales y no existe una relación especular entre las moléculas.

- 10 A menos que se diga lo contrario, "(D)" o "(+)" significa derecho, "(L)" o "(-)" significa izquierdo, y "(DL)" o "(±)" significa racémico.

A menos que se indique lo contrario, el enlace de línea continua en forma de cuña () y el enlace de línea punteada en forma de cuña () indican la configuración absoluta de un estereocentro; el enlace de línea continua recta () y el enlace de línea recta punteada () indican la configuración relativa de un estereocentro; y la línea ondulada () indica un enlace de línea continua en forma de cuña () o un enlace de línea de puntos en forma de cuña () , o una línea ondulada () indica un enlace de línea continua recta () y un enlace de línea recta punteada () .

- 15 Los presentes compuestos pueden estar presentes en formas tautoméricas particulares. A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o "forma tautomérica" significa que, a temperatura ambiente, diferentes grupos funcionales de un isómero están en equilibrio dinámico y pueden transformarse entre sí rápidamente. Si es posible un tautómero (por ejemplo, en solución), se puede lograr el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, el tautómero de protones (también conocido como tautómero prototrópico) incluye la interconversión mediante protólisis, tal como la isomerización de cetona-enol y la isomerización de imina-enamina. El tautómero de valencia incluye cierta recombinación de electrones de enlace para la interconversión. Un ejemplo específico de tautomerización de cetona-enol es la interconversión entre dos tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

- 20 A menos que se indique lo contrario, el término "enriquecido con un isómero", "enriquecido con isómero", "enriquecido con un enantiómero" o "enriquecido enantioméricamente" significa que el contenido de un isómero o enantiómero es inferior al 100 %, y el contenido del isómero o enantiómero es 60 % o más, o 70 % o más, o 80 % o más, o 90 % o más, o 95 % o más, o 96 % o más, o 97 % o más, o 98 % o más, o 99 % o más, o 99.5 % o más, o 99.6 % o más, o 99.7 % o más, o 99.8 % o más, o 99.9 % o más.

- 25 A menos que se indique lo contrario, el término "exceso de isómero" o "exceso enantiomérico" se refiere a la diferencia entre los porcentajes relativos de dos isómeros o dos enantiómeros. Por ejemplo, si el contenido de un isómero o enantiómero es del 90 % y el contenido del otro isómero o enantiómero es del 10 %, el exceso de isómero o enantiómero (valor de ee) es del 80 %.

- 30 Los isómeros (*R*) y (*S*) y los isómeros de *D* y *L* ópticamente activos pueden prepararse mediante síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero de un compuesto de la presente divulgación, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o derivatización con un auxiliar quiral, en donde la mezcla resultante de diastereómeros se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar el enantiómero puro y requerido. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como un grupo carboxilo), se forma una sal de diastereómero con un ácido o base ópticamente activo apropiado, y la resolución del diastereómero se realiza mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica, y luego se recupera el enantiómero puro. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros generalmente se logra mediante cromatografía, que emplea una fase estacionaria quiral opcionalmente con procesos de derivatización química (por ejemplo, formación de carbamato a partir de amina). Los presentes compuestos pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, los compuestos se pueden marcar con isótopos radiactivos, como el tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14 (¹⁴C). Como otro ejemplo, el hidrógeno puede sustituirse por hidrógeno pesado para formar un fármaco deuterado. El enlace formado por el deuterio y el carbono es más fuerte que el formado por el hidrógeno y el carbono ordinarios. En comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen ventajas tales como menos efectos secundarios, mayor estabilidad, mayor eficacia, vida media biológica prolongada y similares. La alternancia de todos los radioisótopos del compuesto, ya sean radiactivos o no, está abarcada dentro del alcance de la invención.

- 35 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o condición descrito posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y la descripción incluye la situación en donde ocurre el evento o condición y la situación en donde no ocurre.

- 40 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno de un átomo específico se reemplazan por un sustituyente, que puede incluir hidrógeno pesado y variantes de hidrógeno, siempre que el estado de valencia del átomo específico sea normal y el compuesto después de la sustitución sea estable. Un sustituyente como oxígeno (es

- 55

decir, = O) significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. La sustitución de oxígeno no ocurrirá en un grupo aromático. El término "sustitución opcional" u "opcionalmente sustituido" engloba los casos en que resulte no sustituido o sustituido. A menos que se indique lo contrario, el tipo y número de sustituyentes pueden ser arbitrarios dado que pueden lograrse químicamente.

- 5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la composición o estructura de un compuesto, se define de forma independiente en cada caso. Así, por ejemplo, si un grupo se sustituye con 0-2 R, el grupo se puede sustituir opcionalmente con como máximo dos R, y R en cada caso tiene opciones independientes. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o sus variantes siempre que dichas combinaciones produzcan compuestos estables.

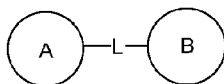
- 10 Cuando el número de un grupo de enlace es 0, $-(CRR)_0-$, significa que el grupo de enlace es un enlace sencillo.

Cuando una de las variables se selecciona del grupo que consta de enlaces sencillos, significa que los dos grupos conectados por ella están directamente conectados. Por ejemplo, cuando L representa un enlace sencillo en A-L-Z, la estructura real es A-Z.

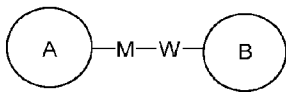
- 15 Cuando un sustituyente está ausente, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X está ausente en A-X, significa que la estructura real es A. Cuando los sustituyentes enumerados no indican a qué átomo están conectados, dichos sustituyentes pueden estar unidos a través de cualquiera de los átomos. Por ejemplo, el piridilo como sustituyente puede unirse al grupo sustituido a través de cualquier carbono del anillo de piridina.

Cuando el grupo de enlace enumerado no indica la dirección de la conexión, la dirección de la conexión es arbitraria. Por ejemplo, el grupo de enlace L en

20

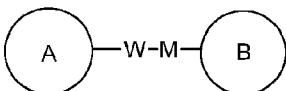


es -MW-, en donde -MW- puede conectar el anillo A y el anillo B en la misma dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha para formar



o puede conectar el anillo A y el anillo B en la dirección opuesta al orden de lectura de izquierda a derecha para formar

25



La combinación del grupo de enlace, sustituyentes y/o variantes del mismo está permitida siempre que dicha combinación produzca un compuesto estable.

- 30 A menos que se indique lo contrario, el término "hetero" se refiere a heteroátomo o heteroradical (es decir, un radical que contiene heteroátomo), incluyendo átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H) y radicales que contienen tales heteroátomos, incluyendo por ejemplo oxígeno (O), nitrógeno (N), Azufre (S), Silicio (Si), Germanio (Ge), Aluminio (Al), Boro (B), -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, y -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- o -S(=O)N(H)-, que está opcionalmente sustituido.

- 35 A menos que se indique lo contrario, "ciclo" se refiere a cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. El anillo incluye un anillo único y también incluye sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos, tales como anillos espiro, anillos fusionados, anillos puente o similares. El número de átomos en el anillo generalmente se define como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" se refiere a 5 a 7 átomos dispuestos alrededor. A menos que se indique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por consiguiente, "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridilo y piperidinilo. En otro aspecto, el término "heterocicloalquilo de 5-7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero no incluye fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillos que contiene al menos un anillo, en donde cada "anillo" cumple independientemente con la definición anterior.

- 40 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₁₂; en otras realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₆; en otras realizaciones, el alquilo es alquilo C₁₋₃. El alquilo puede estar monosustituido (tal como, -CH₂F) o polisustituido (tal como, -CF₃), puede ser monovalente (como metilo), divalente (como metileno) o polivalente (como metino). Los ejemplos de alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluidos n-propilo e isopropilo), butilo (incluidos n-butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo), pentilo (incluidos n-pentilo, isopentilo y neopentilo), hexilo o similares.

45

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" C₁₋₆ se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado compuesto de 1-6 átomos de carbono. La alquilo C₁₋₆ comprende alquilo C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆ y C₅ o similares. El alquilo puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o polivalente (tal como metino). Ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluidos n-propilo e isopropilo), butilo (incluidos n-butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo), pentilo (incluido n-pentilo, isopentilo y neopentilo), hexilo o similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado compuesto de 1-3 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₃ incluye alquilo C₁₋₂ y C₂₋₃ o similares. El alquilo puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o polivalente (tal como metino). Ejemplos de alquilo C₁₋₃ incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluidos n-propilo e isopropilo) o similares.

A menos que se indique lo contrario, "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El doble enlace carbono-carbono puede ubicarse en cualquier posición del grupo. En algunas realizaciones, el alqueno es alqueno C₂₋₆; en otras realizaciones, el alqueno es alqueno C₂₋₄; en otras realizaciones, el alqueno es alqueno C₂₋₆. El alqueno puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos de alqueno incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo o similares.

A menos que se indique lo contrario, "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El triple enlace carbono-carbono puede ubicarse en cualquier posición del grupo. En algunas realizaciones, el alquino es alquino C₂₋₆; en otras realizaciones, el alquino es alquino C₂₋₆; en otras realizaciones, el alquino es alquino C₂₋₄. El alquino puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos de alquino incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o similares.

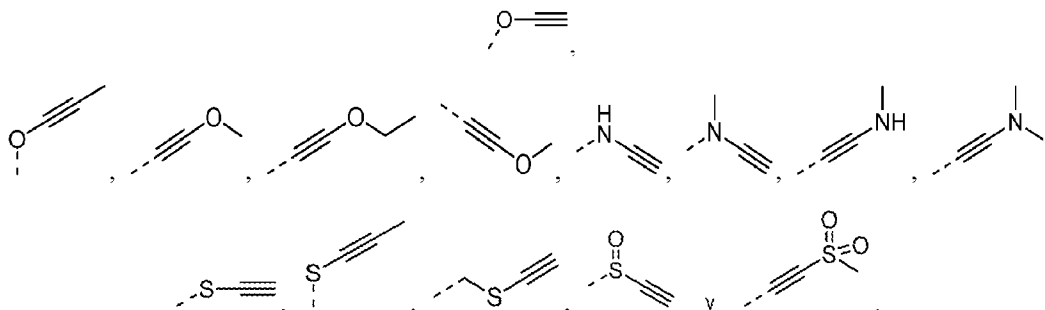
A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo", solo o en combinación con otro término, se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado estable o una composición del mismo, que está compuesto por un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo o heteroradical. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona del grupo formado por B, O, N y S, en donde los átomos de N y S están opcionalmente oxidados, el heteroátomo de N está opcionalmente cuaternizado. En algunas otras realizaciones, el heteroradical se selecciona del grupo formado por -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- y -S(=O)N(H)-. En algunas realizaciones, el heteroalquilo es heteroalquilo C₁₋₆; en algunas otras realizaciones, el heteroalquilo es heteroalquilo C₁₋₃. El heteroátomo o heteroradical puede ubicarse en cualquier posición interna del heteroalquilo, incluida la posición de conexión del alquilo con el resto de la molécula, pero los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) son expresiones convencionales y se refieren a los grupos alquilo que están conectados al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos de heteroalquilo incluyen, entre otros, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Como máximo dos heteroátomos pueden ser continuos, por ejemplo -CH₂-NH-OCH₃.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalqueno" solo o en combinación con otro término, se refiere a un radical alqueno lineal o ramificado estable o una composición del mismo, que está compuesto por un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo o heteroradical. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona del grupo formado por B, O, N y S, en donde los átomos de N y S están opcionalmente oxidados, el heteroátomo de N está opcionalmente cuaternizado. En algunas otras realizaciones, el heteroradical se selecciona del grupo formado por -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- y -S(=O)N(H)-. En algunas realizaciones, el heteroalqueno es heteroalqueno C₂₋₆; en algunas otras realizaciones, el heteroalqueno es heteroalqueno C₂₋₄. El heteroátomo o heteroradical puede ubicarse en cualquier posición interna del heteroalqueno, incluida la posición de conexión del alqueno con el resto de la molécula, pero los términos "alquenoilo", "alquenoilamino" y "alquenoiltio" son expresiones convencionales y se refieren a los grupos alqueno que están conectados al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos de heteroalqueno incluyen, entre otros, -O-CH=CH₂, -O-CH=CHCH₃, -O-CH=C(CH₃)₂, -CH=CH-O-CH₃, -O-CH=CHCH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-OCH₃, -NH-CH=CH₂, -N(CH=CH₂)-CH₃, -CH=CH-NH-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)₂, -S-CH=CH₂, -S-CH=CHCH₃, -S-CH=C(CH₃)₂, -CH₂-S-CH=CH₂, -S(=O)-CH=CH₂ y -CH=CH-S(=O)₂-CH₃. Como máximo dos heteroátomos pueden ser continuos, por ejemplo -CH=CH-NH-OCH₃.

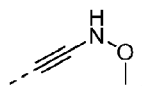
A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquino", solo o en combinación con otro término, se refiere a un radical alquino lineal o ramificado estable o una composición del mismo, que está compuesto por un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo o heteroradical. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona del grupo formado por B, O, N y S, en donde los átomos de N y S están opcionalmente oxidados, el heteroátomo de N está opcionalmente cuaternizado. En algunas otras realizaciones, el heteroradical se selecciona del grupo formado por -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- y -S(=O)N(H)-. En algunas realizaciones, el heteroalquino es heteroalquino C₂₋₆; en algunas otras realizaciones, el heteroalquino es heteroalquino C₂₋₄. El heteroátomo o heteroradical puede ubicarse en cualquier posición interna del

heteroalquinilo, incluida la posición de conexión del alquinilo con el resto de la molécula, pero los términos "alquiniloxi", "alquinilamino" y "alquiniltio" son expresiones convencionales y se refieren a los grupos alquinilo que están conectados al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos de heteroalquinilo incluyen, pero no se limitan a

5



Como máximo dos heteroátomos pueden ser continuos, por ejemplo



10 A menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo" comprende cualquier alquilo cíclico estable, incluidos sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo puente. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈. En algunas otras realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₆. En algunas otras realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C₅₋₆. El cicloalquilo puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilalquilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecano o similares.

15 A menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo C₃₋₆" representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado compuesto de 3-6 átomos de carbono, que es un sistema monocíclico y bicíclico. El cicloalquilo C₃₋₆ incluye cicloalquilo C₃₋₅, C₄₋₅ y C₅₋₆ o similares. El cicloalquilo puede ser monovalente, divalente o polivalente. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similares.

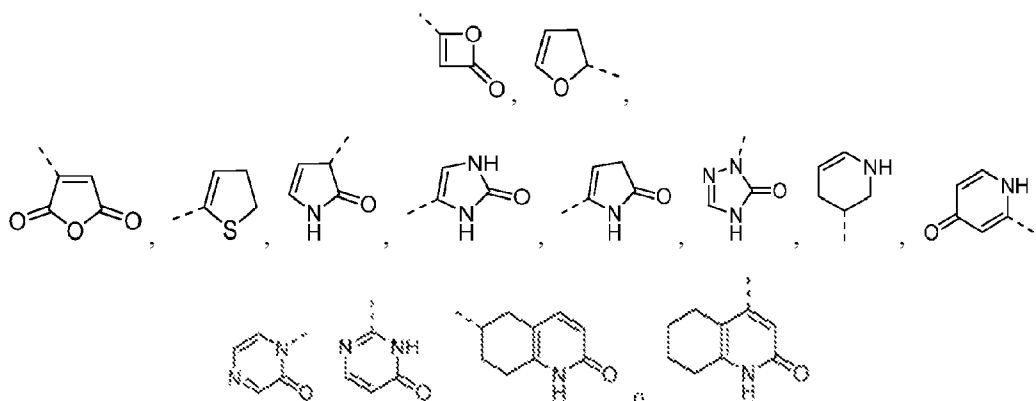
20 A menos que se indique lo contrario, "cicloalquenilo" comprende cualquier alquenilo cíclico estable que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados en cualquier posición, que incluye sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo puente, pero todos los anillos de este sistema no son aromáticos. En algunas realizaciones, el cicloalquenilo es cicloalquenilo C₃₋₈. En algunas otras realizaciones, el cicloalquenilo es cicloalquenilo C₃₋₆. En algunas otras realizaciones, el cicloalquenilo es cicloalquenilo C₅₋₆. El cicloalquenilo puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen, entre otros, ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares.

25 A menos que se indique lo contrario, "cicloalquinilo" comprende cualquier alquinilo cíclico estable que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono en cualquier posición, que incluye un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde los sistemas bicíclico y tricíclico incluyen un anillo espirocíclico, condensado y un anillo puente. El cicloalquinilo puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo", solo o en combinación con otro término, se refiere a "heteroalquilo" cíclico, incluidos sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo puente. Además, con respecto al "heterocicloalquilo", el heteroátomo puede ocupar la posición de conexión del heterocicloalquilo con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo de 4-6 miembros. En algunas otras realizaciones, el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo de 5-6 miembros. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotienilo (incluidos tetrahidrotien-2-ilo y tetrahidrotien-3-ilo o similares), tetrahidrofuranilo (incluido tetrahidrofuran-2-ilo o similares), tetrahidropirranilo, piperidinilo (incluidos 1-piperidinilo, 2-piperidinilo y 3-piperidinilo o similares), piperazinilo (incluidos 1-piperazinilo y 2-piperazinilo o similares), morfolinilo (incluidos 3-morfolinilo y 4-morfolinilo o similares), dioxanilo, ditianilo, isoxazalquilo, isotiazolidinilo, 1,2-oxazinilo, 1,2-tiazinilo, hexahidropiridazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo u oxepanilo.

35 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquenilo", solo o en combinación con otro término, se refiere a "heteroalquenilo" cíclico, incluyendo sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo puente, pero todos los anillos de este sistema son no aromáticos. Además, con respecto al "heterocicloalquenilo", el heteroátomo puede ocupar la posición de conexión del heterocicloalquenilo con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, el heterocicloalquenilo es

heterocicloalquenilo de 4-6 miembros. En algunas otras realizaciones, el heterocicloalquenilo es heterocicloalquenilo de 5-6 miembros. Los ejemplos de heterocicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a



A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquinilo", solo o en combinación con otro término, se refiere a "heteroalquinilo" cíclico, que incluye sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo puente. Además, con respecto al "heterocicloalquinilo", el heteroátomo puede ocupar la posición de conexión del heterocicloalquinilo con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, el heterocicloalquinilo es heterocicloalquinilo de 4-6 miembros. En algunas otras realizaciones, el heterocicloalquinilo es heterocicloalquinilo de 5-6 miembros.

A menos que se indique lo contrario, el término "halógeno" o "halo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de F, Cl, Br o I. Además, se pretende que el término "haloalquilo" incluya monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende incluir, entre otros, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo, o similares. A menos que se indique lo contrario, los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

"Alcoxi" se refiere al alquilo anterior que tiene un número específico de átomos de carbono conectados mediante un puente de oxígeno. A menos que se indique lo contrario, alcoxi C1-6 comprende alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. En algunas realizaciones, el alcoxi es alcoxi C₁₋₃. Los ejemplos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxilo, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi y S-pentoxi.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono conectados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. El alcoxi C₁₋₆ comprende alcoxi C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄ y C₃ o similar. Ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, entre otros, metoxilo, etoxi, propoxi (incluido *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluidos *n*-butoxi, isobutoxi, s-butoxi y t-butoxi), pentoxi (incluidos *n*-pentoxi, isopentoxi y neopentoxi), hexiloxi o similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono conectados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. El alcoxi C₁₋₃ comprende alcoxi C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ y C₂ o similar. Ejemplos de alcoxi C₁₋₃ incluye, entre otros, metoxilo, etoxi, propoxi (incluidos n-propoxi e isopropoxi) o similares.

A menos que se indique lo contrario, los términos "anillo aromático" y "arilo" pueden usarse indistintamente en el presente documento. El término "anillo aromático" o "arilo" se refiere a un sistema carbocíclico poliinsaturado, que puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o policíclico, en donde al menos un anillo es aromático. Cada anillo del sistema bicíclico y policíclico está fusionado. Puede estar mono o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. En algunas realizaciones, el arilo es arilo C₆₋₁₂. En algunas otras realizaciones, el arilo es arilo C₆₋₁₀. Los ejemplos de arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo (incluidos 1-naftilo y 2-naftilo, o similares). El sustituyente de cualquiera de los sistemas de anillos de arilo anteriores se puede seleccionar del grupo formado por sustituyentes aceptables descritos en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, los términos "anillo heteroaromático" y "heteroarilo" pueden usarse indistintamente en el presente documento. El término "heteroarilo" se refiere a un arilo (o anillo aromático) que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por B, N, O y S, que puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde el átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, donde R es H u otros sustituyentes definidos en el presente documento) y está opcionalmente cuaternizado; y los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El heteroarilo se puede conectar al resto de la molécula mediante un heteroátomo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas otras realizaciones, el heteroarilo es heteroarilo de 5-6 miembros. Los ejemplos del heteroarilo incluyen, entre otros, pirrolilo (incluido N-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo o similares), pirazolilo (incluidos 2-pirazolilo y 3-pirazolilo o similares), imidazolilo (incluido N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo o similares), oxazolilo (incluidos 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo o similares), triazolilo

(1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo y 4*H*-1,2,4-triazolilo o similares), tetrazolilo, isoxazolilo (3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo o similares), tiazolilo (incluidos 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo o similares), furilo (incluidos 2-furilo y 3-furilo o similares), tienilo (incluidos 2-tienilo y 3-tienilo o similares), piridilo (incluidos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo o similares), pirazinilo, pirimidinilo (incluidos 2-pirimidinilo y 4-pirimidinilo o similares), benzotiazolilo (incluido 5-benzotiazolilo o similares), purinilo, bencimidazolilo (incluido 2-bencimidazolilo o similares), indolilo (incluido 5-indolilo o similares), isoquinolinilo (incluidos 1-isoquinolinilo y 5-isoquinolinilo o similares), quinoxalinilo (incluidos 2-quinoxalinilo y 5-quinoxalinilo o similares), quinolinilo (incluidos 3-quinolinilo y 6-quinolinilo o similares), pirazinilo, purinilo, benzoxazolilo. El sustituyente de cualquiera de los sistemas de anillos heteroarilo anteriores se puede seleccionar del grupo formado por sustituyentes aceptables descritos en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, los términos "anillo heteroaromático de 5-6 miembros" y "heteroarilo de 5-6 miembros" pueden usarse indistintamente en el presente documento. El término "heteroarilo de 5-6 miembros" se refiere a un grupo monocíclico compuesto por 5-6 átomos en el anillo con un sistema de electrones π conjugado, en donde 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por O, S y N, y el resto son átomos de carbono, y en donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado, y los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El heteroarilo de 5-6 miembros se puede conectar al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono. El heteroarilo de 5-6 miembros comprende heteroarilo de 5 y 6 miembros. Los ejemplos del heteroarilo de 5-6 miembros incluyen, entre otros, pirrolilo (incluido *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo o similares), pirazolilo (incluidos 2-pirazolilo y 3-pirazolilo o similares), imidazolilo (incluidos *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo o similares), oxazolilo (incluidos 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo o similares), triazolilo (1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo y 4*H*-1,2,4-triazolilo o similares), tetrazolilo, isoxazolilo (3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo o similares), tiazolilo (incluidos 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo o similares), furilo (incluidos 2-furilo y 3-furilo o similares), tienilo (incluidos 2-tienilo y 3-tienilo o similares), piridilo (incluidos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo o similares), pirazinilo o pirimidinilo (incluidos 2-pirimidinilo y 4-pirimidinilo o similares).

A menos que se indique lo contrario, se pretende que el término "aralquilo" incluya aquellos grupos en donde arilo está unido al alquilo. En algunas realizaciones, el aralquilo es aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄. En algunas otras realizaciones, el aralquilo es aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂. Los ejemplos de aralquilo incluyen, entre otros, bencilo, fenetilo, naftilmetilo o similares. "Arioxi" y "arilitio" se refieren a aquellos grupos en los que un átomo de carbono (tal como metilo) en aralquilo ha sido reemplazado por un átomo de O o S. En algunas realizaciones, el arioxi es aril C₆₋₁₀-Oalquilo C₁₋₂. En algunas otras realizaciones, el arioxi es aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂-O-. En algunas realizaciones, el arilitio es aril C₆₋₁₀-S-alquilo C₁₋₂. En algunas otras realizaciones, el arilitio es aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂-S-. Los ejemplos de arioxi y arilitio incluyen, entre otros, fenoximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, feniltiommetilo o similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroaralquilo" pretende incluir aquellos grupos en los que el heteroarilo está unido al grupo alquilo. En algunas realizaciones, el heteroaralquilo es heteroaril-alquilo C₁₋₄ de 5-8 miembros. En algunas otras realizaciones, el heteroaralquilo es heteroaril-alquilo C₁₋₂ de 5-6 miembros. Los ejemplos de heteroaralquilo incluyen, entre otros, pirrolilmetilo, pirazolilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo o similares. "Heteroariloxi" y "heteroarilitio" se refieren a aquellos grupos en donde un átomo de carbono (tal como metilo) en el grupo heteroaralquilo ha sido reemplazado por un átomo de O o S. En algunas realizaciones, el heteroariloxi es heteroaril-Oalquilo C₁₋₂ de 5-8 miembros. En algunas otras realizaciones, el heteroariloxi es heteroaril-alquilo C₁₋₂-O- de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilitio es heteroaril-S-alquilo C₁₋₂ de 5-8 miembros. En algunas otras realizaciones, el heteroarilitio es heteroaril-alquilo C₁₋₂-S- de 5-6 miembros. Los ejemplos de heteroariloxi y heteroarilitio incluyen, entre otros, pirroliloximetilo, pirazoliloximetilo, 2-piridiloximetilo, pirroliltiommetilo, pirazoliltiommetilo, 2-piridiltiommetilo o similares.

A menos que se indique lo contrario, C_{n+n+m} o C_n-C_{n+m} incluye cualquier caso específico de carbono n a n+m. Por ejemplo, C₁₋₁₂ comprende C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, y C₁₂ y también comprende cualquier intervalo dentro de n a n+m, por ejemplo, C₁₋₁₂ comprende C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂, y C₉₋₁₂ o similar. Del mismo modo, n miembros a n+m miembros significa que el número de átomos en el anillo es n a n+m, por ejemplo, un anillo de 3-12 miembros comprende un anillo de 3 miembros, un anillo de 4 miembros, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros, un anillo de 7 miembros, un anillo de 8 miembros, un anillo de 9 miembros, un anillo de 10 miembros, un anillo de 11 miembros y un anillo de 12 miembros, y también comprende cualquier intervalo dentro de n a n+m, por ejemplo, un anillo de 3-12 miembros comprende un anillo de 3-6 miembros, un anillo de 3-9 miembros, un anillo de 5-6 miembros, un anillo de 5-7 miembros, un anillo de 6-7 miembros, un anillo de 6-8 miembros y un anillo de 6-10 miembros o similares.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo o átomo funcional que puede ser reemplazado por otro grupo o átomo funcional mediante una reacción de sustitución (por ejemplo, una reacción de sustitución por afinidad). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; Cl, Br, I; sulfonato, tal como mesilato, tosilato, p-bromobesilato, p-toluenosulfonato o similares; aciloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi o similares.

El término "grupo protector" incluye, entre otros, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de mercapto". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en la posición del nitrógeno de un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, entre otros, formilo; acilo, tal como alcanilo (tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo);

alcoxicarbonilo, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); aril metoxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluoreno metoxycarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), trifenilmetilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS), o similares. El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias de hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, entre otros, alquilo, tal como metilo, etilo y *tert*-butilo; acilo, tal como alcanóilo (tal como acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (bencidrilo, DPM); metilsililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS), o similares.

Los presentes compuestos se pueden preparar mediante diversos procesos sintéticos bien conocidos por un experto en la técnica, incluidas las realizaciones específicas que se enumeran a continuación. Las realizaciones formadas por la combinación con otros procesos de síntesis química y equivalencias bien conocidas por un experto en la técnica y realizaciones preferibles incluyen, entre otras, los ejemplos del presente documento.

Los presentes compuestos pueden tener múltiples aplicaciones o indicaciones, incluidas, entre otras, las enumeradas específicamente en el presente documento.

Los disolventes utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente. En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas: ac.: agua; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametilurea; EDC: clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; m-CPBA: ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq.: equivalente, equivalencia; CDI: carbonildiimidazol; DCM: diclorometano; PE: éter de petróleo; DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; MeOH: metanol; Cbz: benciloxycarbonilo, un grupo protector de amina; BOC: *tert*-butoxicarbonilo, un grupo protector de amina; HOAc: ácido acético; NaCNBH₃: borohidruro de sodio y cianuro; ta: temperatura ambiente; O/N: durante la noche; THF: tetrahidrofurano; Boc₂O: dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA: trifluoroacetato; DIPEA: diisopropiletilamina; SOCl₂: cloruro de tionilo; CS₂: disulfuro de carbono; TsOH: ácido *p*-toluenosulfónico; NFSI: *N*-fluoro-*N*-(bencenosulfonil)bencenosulfonamida; NCS: *N*-clorosuccinimida; *n*-Bu₄NF: fluoruro de tetrabutilamonio; *i*PrOH: 2-propanol; pf: punto de fusión; LDA: diisopropilamida de litio.

Los compuestos se nombran manualmente o mediante el software ChemDraw®. Se utilizan los nombres compuestos del catálogo de los proveedores.

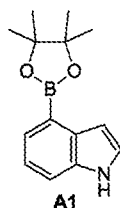
Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Curva de crecimiento tumoral de ratones portadores de tumores del modelo de xenoinjerto subcutáneo de células LoVo de cáncer colorrectal humano después de la administración del compuesto de acuerdo con la presente divulgación.

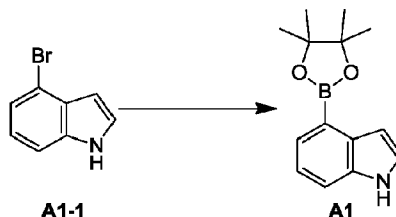
Ejemplos

La presente divulgación se describirá en detalle mediante los siguientes Ejemplos, que no significan ninguna limitación de la misma. La presente divulgación se ha descrito en detalle en el presente documento, que también divulga sus realizaciones específicas.

Compuesto intermedio 1



Esquema de síntesis:



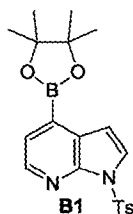
Etapas 1: Síntesis del Compuesto A1

A una solución del Compuesto A1-1 (65 g, 331.56 mmol) en dimetilsulfóxido (1 L) se le añadieron borato de bispinacol (126.29 g, 497.34 mmol), cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (12.13 g, 16.58 mmol) y acetato de potasio

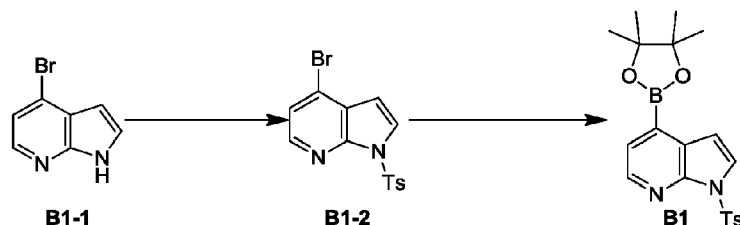
(113.89 g), 1.16 moles). La solución de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 16 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 1 L de acetato de etilo (500 mL x 2) y la fase orgánica se lavó con 3 L de agua (1 L x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0,4:1) para obtener el Compuesto Al.

MS-ESI m/z: 243.9 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.42 (s, 13 H) 7.09 (t, *J* = 2.13 Hz, 1 H) 7.21-7.25 (m, 1 H) 7.52 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H) 8.23 (br s, 1 H).

Compuesto intermedio 2



Esquema de síntesis:



Etap 1: Síntesis del Compuesto B1-2

A una solución del Compuesto B1-1 (90 g, 456.78 mmol) en diclorometano (1 L) se le añadieron solución de hidróxido de sodio (2 M, 685.17 mL) y bisulfato de tetrabutilamonio (7.75 g, 22.84 mmol) y después se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (174.17 g, 913.56 mmol) lentamente. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se extrajo con 500 mL de diclorometano (250 mL x 2), y la fase orgánica se lavó con 3 L de agua (1 L x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0,1:0) para obtener el Compuesto B1-2.

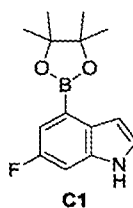
MS-ESI m/z: 352.9 [M + H]⁺.

Etap 2: Síntesis del Compuesto B1

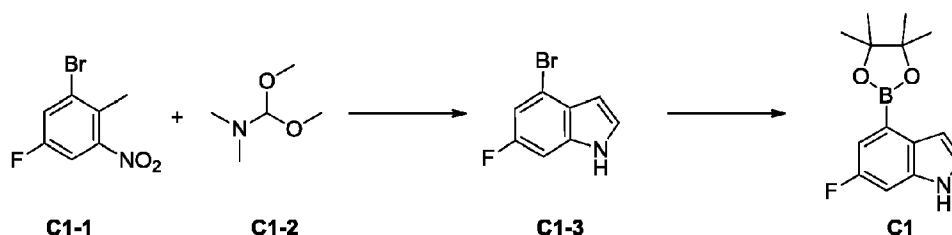
A una solución del Compuesto B1-2 (25 g, 71.18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 mL) se le añadieron borato de bispinacol (36.15 g, 142.36 mmol), cloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (5.21 g, 7.12 mmol) y acetato de potasio (20.96 g, 213.54 mmol). La solución de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 16 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 1 L de acetato de etilo (500 mL x 2) y la fase orgánica se lavó con 3 L de agua (1 L x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0,4:1) para obtener el Compuesto B1.

MS-ESI m/z: 399.1 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.27 (d, *J* = 2.76 Hz, 3 H) 1.32-1.39 (m, 1 H) 1.33-1.38 (m, 1 H) 1.36 (s, 10 H) 6.95-7.05 (m, 1 H) 7.02 (d, *J* = 4.02 Hz, 1 H) 7.20-7.26 (m, 1 H) 7.24 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J* = 4.77 Hz, 1 H) 7.72-7.78 (m, 1 H) 7.75 (d, *J* = 3.76 Hz, 1 H) 8.02-8.04 (m, 2 H) 8.43 (d, *J* = 4.77 Hz, 1 H).

Compuesto intermedio 3



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto C1-3

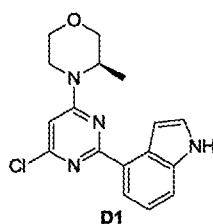
A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto C1-1 (3.00 g, 12.82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30.00 mL) se le añadió C1-2 (7.65 g, 64.23 mmol, 8.50 mL), que se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 160 °C durante 8 h. El sistema de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con agua (20 mL x 5) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió con ácido acético (5 mL) y se añadió gota a gota a una solución completa de polvo de hierro (7.16 g, 128.19 mmol) en ácido acético (5 mL). La solución de reacción se mantuvo a reflujo durante 40 min. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH básico con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/diclorometano = 3/1) para obtener el Compuesto C1-3.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6.50 (t, $J = 2.26$ Hz, 1 H) 6.96-7.00 (m, 1 H) 7.05 (dd, $J = 9.04$, 2.1 Hz, 1 H) 7.16 (t, $J = 2.76$ Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J = 8.52$, 5.52 Hz, 1 H) 8.20 (br s, 1 H).

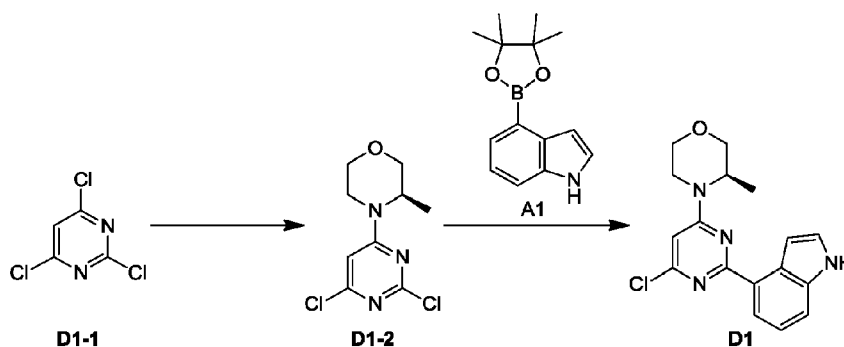
Etapa 2: Síntesis del Compuesto C1

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto C1-3 (1.00 g, 4.67 mmol) en 1,4-dioxano (15.00 mL) se le añadieron borato de bispinacol (1.78 g, 7.00 mmol), cloruro de paladio de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno (341.71 mg, 467.00 μmol), acetato de potasio (1.37 g, 14.01 mmol), que se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de enfriar, el sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua (20 mL x 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/diclorometano = 3/1) para obtener el Compuesto C1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 (s, 12 H) 6.74 (br s, 1 H) 7.12 (dd, $J = 10.04$, 2.51 Hz, 1 H) 7.30 (dd, $J = 10.04$, 2.01 Hz, 1 H) 7.38 (t, $J = 2.76$ Hz, 1 H) 11.18 (br s, 1 H).

Compuesto intermedio 4



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto D1-2

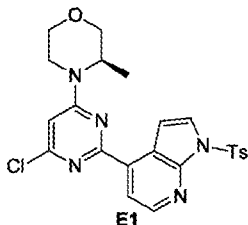
A una solución de Compuesto D1-1 (2.00 g, 10.90 mmol, 1.25 mL) en diclorometano (20 mL) se le añadió trietilamina (3.15 g, 31.14 mmol, 4.32 mL) y se añadió gota a gota (*R*)-3-metilmorfolina lentamente a -5 °C. La solución de reacción se calentó lentamente hasta 15 °C y se agitó durante 15 h. El compuesto se concentró hasta sequedad y el producto bruto se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1,5:1) para obtener compuesto D1-2.

MS-ESI m/z : 247.9 $[M + H]^+$.

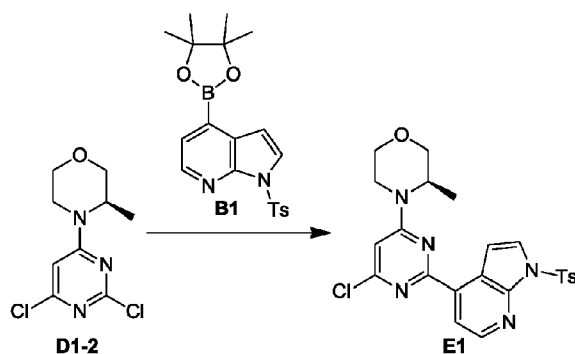
Etapa 2: Síntesis del Compuesto D1

A una solución del Compuesto D1-2 (1.5 g, 6.05 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se le añadieron A1 (1.62 g, 6.65 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (424.35 mg, 604.57 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 9.07 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 110 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 50 mL de acetato de etilo (25 mL x 2). La fase orgánica se lavó con 60 mL de agua (20 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0,1:1) para obtener el Compuesto D1. MS-ESI m/z : 328.9 $[M + H]^+$.

Compuesto intermedio 5



Esquema de síntesis:

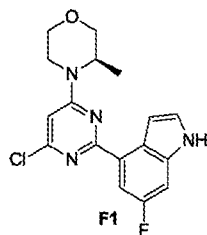


Etapa 1: Síntesis del Compuesto E1

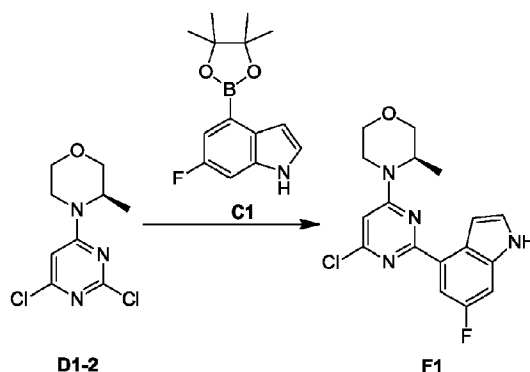
A una solución del Compuesto D1-2 (9.03 g, 36.41 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadieron B1 (14.5 g, 36.41 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (2.555 g, 3.641 mmol) y carbonato de sodio (2 M, 54.61 mL). La solución de reacción se agitó bajo protección de nitrógeno a 110 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 600 mL de acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 600 mL de agua (200 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1,4:3) para obtener el Compuesto E1.

MS-ESI m/z : 484.2 $[M + H]^+$.

Compuesto intermedio 6



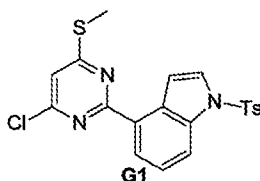
Esquema de síntesis:



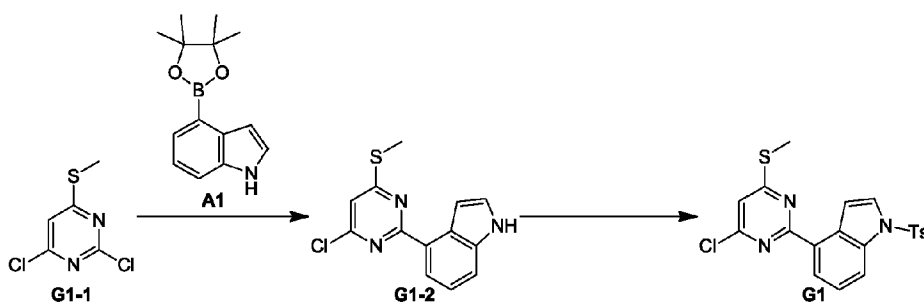
Etapla 1: Síntesis del Compuesto F1

- 5 A una solución del Compuesto D1-2 (0.5 g, 2.02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadieron C1 (578.80 mg, 2.22 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (70.73 mg, 100.76 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 3.02 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 110 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 60 mL de agua (20 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1, 1:1) para obtener el Compuesto F1. MS-ESI m/z: 347.1 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 7



Esquema de síntesis:



- 15 Etapla 1: Síntesis del Compuesto G1-2

- 20 A una solución del Compuesto G1-1 (1 g, 5.13 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se le añadieron A1 (1.37 g, 5.64 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (359.82 mg, 512.64 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 7.69 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 90 mL de acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 90 mL de agua (30 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0, 4:1) para obtener el Compuesto G1-2.

MS-ESI m/z: 275.9 [M + H]⁺

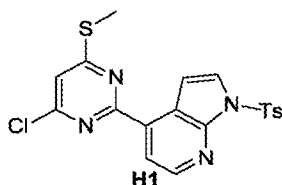
Etapla 2: Síntesis del Compuesto G1

- 25 A una solución del Compuesto G1-2 (1.09 g, 3.95 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadieron solución de hidróxido sódico (2 M, 5.93 mL) y bisulfato de tetrabutilamonio (671.36 mg, 1.98 mmol) y después se añadieron cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1.13 g, 5.93 mmol) lentamente. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. La solución de reacción se extrajo con 90 mL de diclorometano (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 90 mL de agua (30 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión

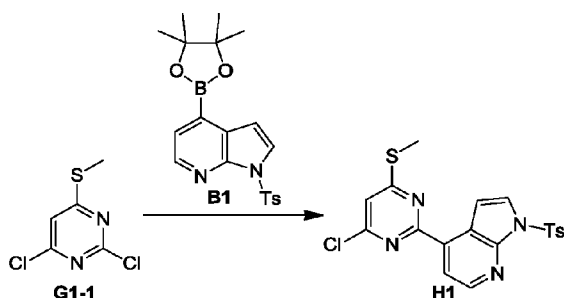
reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0,4:1) para obtener el Compuesto G1.

MS-ESI m/z : 429.8[M + H]⁺.

Compuesto intermedio 8



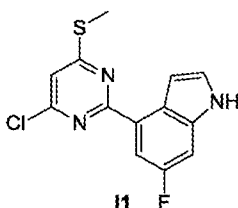
Esquema de síntesis:



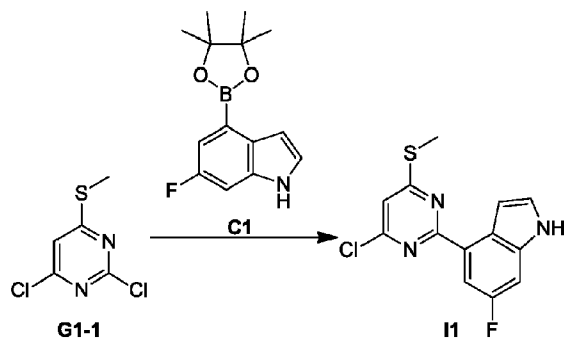
Etapa 1: Síntesis del Compuesto H1

A una solución del Compuesto G1-1 (487.08 mg, 2.50 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadieron B1 (1 g, 2.50 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (87.63 mg, 124.85 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 3.75 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 90 mL de acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 90 mL de agua (30 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0.5:1) para obtener el Compuesto H1. MS-ESI m/z : 431.0 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 9



Esquema de síntesis:



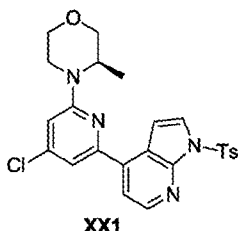
Etapa 1: Síntesis del Compuesto I1

A una solución del Compuesto G1-1 (493.09 mg, 2.53 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadieron C1 (0.66 g, 2.53 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (88.71 mg, 126.39 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 3.79 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se

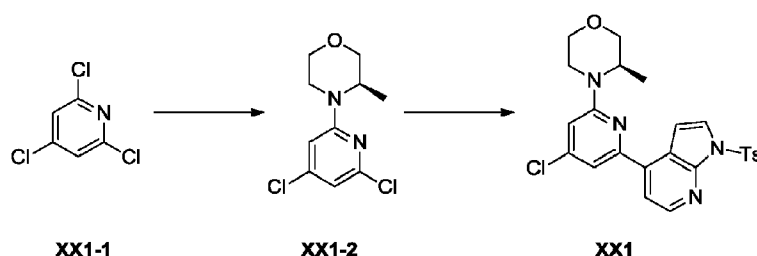
filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 90 mL de acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 90 mL de agua (30 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0.5:1) para obtener el Compuesto I1. MS-ESI m/z: 293.9 [M + H]⁺.

5

Compuesto intermedio 10



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX1-2

- 10 A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto XX1-1 (500.00 mg, 2.74 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.00 mL) se le añadieron (*R*)-3-metilmorfolina (304.87 mg, 3.01 mmol), carbonato de potasio (946.74 mg, 6.85 mmol), que se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 12 h. El sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL x 3) y salmuera saturada (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 5/1) para obtener el Compuesto XX1-2.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 3.09 (td, *J* = 12.80, 3.51 Hz, 1 H) 3.44 (td, *J* = 11.80, 3.01 Hz, 1 H) 3.56-3.62 (m, 1 H) 3.67-3.73 (m, 1 H) 3.82-3.96 (m, 2 H) 4.28 (br dd, *J* = 6.52, 2.51 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J* = 1.00 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J* = 1.50 Hz, 1H).

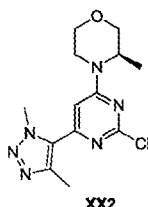
- 20 Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX1

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto XX1-2 (1.05 g, 4.25 mmol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) se le añadieron Compuesto B1 (1.69 g, 4.25 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (298.23 mg, 424.89 μmol), solución de carbonato de sodio (2 M, 6.37 mL), que se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 9 h. El sistema de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, 1/1) para obtener el Compuesto XX1.

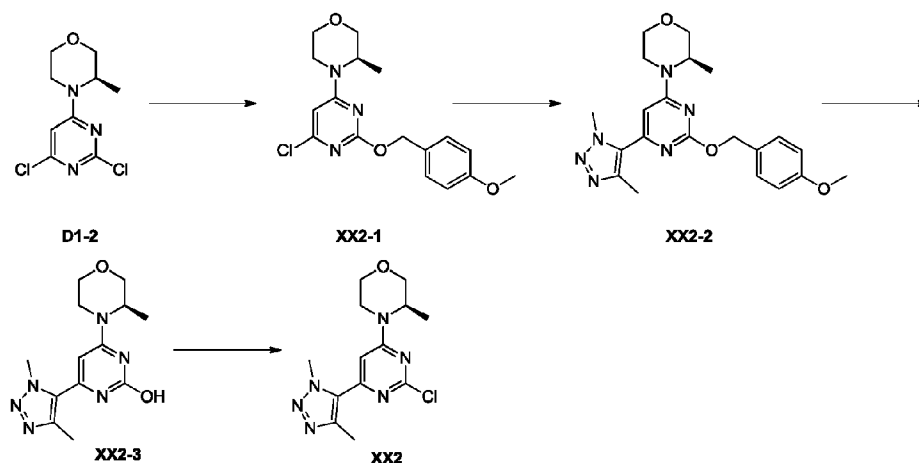
MS m/z: 483.1 [M + H]⁺

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.17 (td, *J* = 12.74, 3.89 Hz, 1 H) 3.45-3.54 (m, 1 H) 3.62-3.67 (m, 1 H) 3.71-3.78 (m, 1 H) 3.92-3.99 (m, 2 H) 4.42 (br d, *J* = 6.27 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J* = 1.00 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J* = 4.02 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J* = 1.25 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J* = 8.03 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J* = 5.27 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J* = 4.02 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H) 8.44 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H).

Compuesto intermedio 11



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX2-1

A 0 °C, a una solución de alcohol 4-metoxibencílico (1.11 g, 8.06 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió hidruro de sodio (386.89 mg, 9.67 mmol, 60 %) con agitación durante 0.5 h. A la solución de reacción se le añadió D1-2 (2 g, 8.09 mmol), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C calentando durante 12 h, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX2-1.

MS-ESI m/z: 350.2 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX2-2

A una solución del Compuesto XX2-1 (4.5 g, 12.86 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se le añadieron 1,4-dimetiltriazol (1.87 g, 19.30 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (451.46 mg, 643.2 µmol) y acetato de tetrametilamonio (2.06 g, 15.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 130 °C con calentamiento durante 12 h y luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (80 mL x 2) y salmuera saturada (80 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX2-2.

MS-ESI m/z: 411.3 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto XX2-3

A una solución del Compuesto XX2-2 (0.85 g, 2.07 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió Pd/C húmedo (0.2 g, 2.07 mmol, 10 %), que se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C con calentamiento durante 12 h y luego se filtró. El filtrado se concentró para obtener el Compuesto XX2-3 bruto.

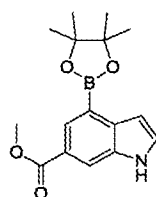
MS-ESI m/z: 291.2 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto XX2

A oxidocloruro de fósforo (20.35 g, 132.72 mmol) se le añadió el Compuesto XX2-3 (0.6 g, 2.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C, se ajustó a pH 9, se extrajo con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el Compuesto XX2 bruto.

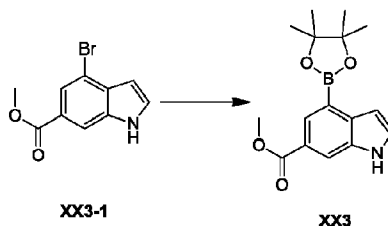
MS-ESI m/z: 309.1 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 12



XX3

Esquema de síntesis:



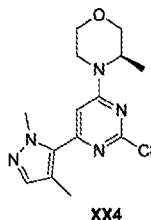
Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX3

- 5 A una solución del Compuesto XX3-1 (2 g, 7.87 mmol), borato de bispinacol (4.00 g, 15.74 mmol) y cloruro de paladio de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.3 g, 410.00 μ mol) en 1,4-dioxano (25 mL) se le añadió acetato de potasio (2.32 g, 23.61 mmol), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C con calentamiento durante 8 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX3.

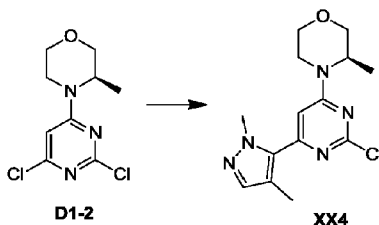
MS-ESI m/z: 302.1 [M + H]⁺.

10

Compuesto intermedio 13



Esquema de síntesis:

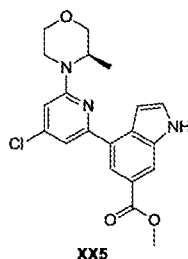


Etapa 1: Síntesis del Compuesto 1

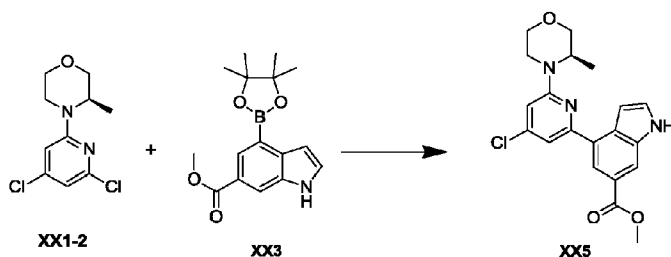
- 15 A una solución del Compuesto D1-2 (3.70 g, 14.91 mmol), borato de 1,4-dimetilpirazol-5-pinacol (3.31 g, 14.91 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (523.36 mg, 745.64 μ mol) en 1,4-dioxano (90 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (22.37 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C con calentamiento durante 15 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX4.

- 20 MS-ESI m/z: 308.2 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 14



Esquema de síntesis:

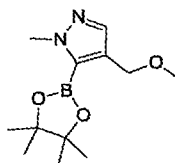


Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX5

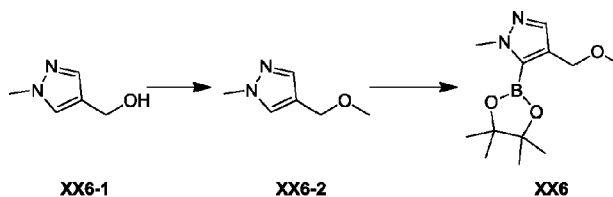
Excepto el uso de las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto D1 en el Ejemplo de síntesis del compuesto intermedio D1 fueron utilizados para obtener el Compuesto XX5.

MS-ESI m/z: 386.2 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 15



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX6-2

A 0 °C, a una solución del Compuesto XX6-1 (2 g, 17.84 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió hidruro de sodio (856.07 mg, 21.40 mmol, pureza: 60 %). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se enfrió a 0 °C y se le añadió yoduro de metilo (11.4 g, 80.32 mmol, 5.00 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h. A la reacción se le añadió salmuera saturada (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con (70 mL) y salmuera (70 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en condiciones reducidas para obtener el Compuesto XX6-2 bruto.

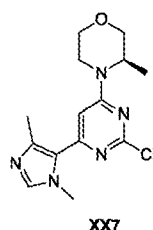
MS-ESI m/z: 253.1 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX6

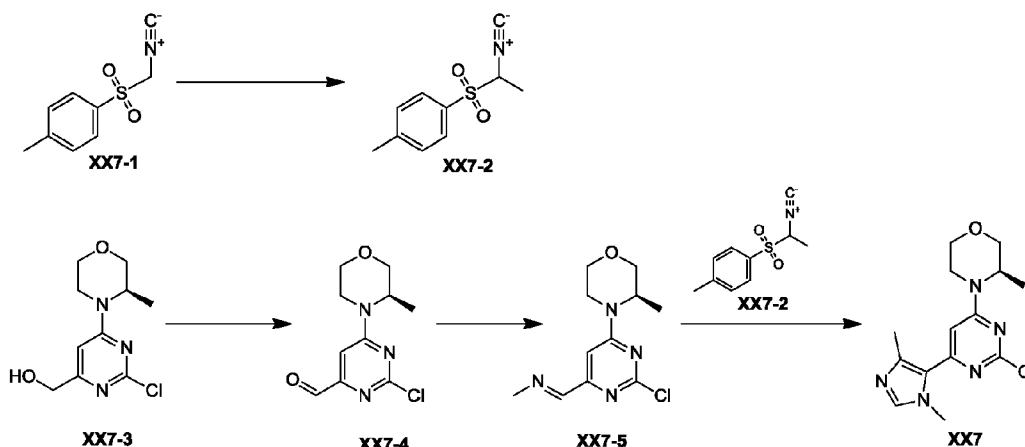
A 0 °C, a una solución del Compuesto XX6-2 (0.5 g, 3.96 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió n-butilitio (2.5 M, 4.76 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se enfrió a -78 °C y se añadió borato de pinacol de isopropanol (818.52 mg, 4.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0.5 h y se calentó a 0 °C con agitación durante 1 h. La reacción se inactivó con salmuera saturada a 0-5 °C, se ajustó a pH = 6-7 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX6.

MS-ESI m/z: 127.0 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 16



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX7-2

- 5 A 0 °C, a una solución del Compuesto XX7-1 (1 g, 5.12 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadieron sucesivamente cloruro de benciltriethylamonio (233.33 mg, 1.02 mmol), yoduro de metilo (2.06 g, 14.51 mmol, 903.51 μ L) y solución acuosa de hidróxido de sodio (10 mL) con la concentración del 30 %. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y a 25 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (130 mL) y se extrajo con diclorometano (75 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX7-2.

10 RMN de ^1H (CLOROFORMO- d , 400 MHz): δ = 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.61 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.77 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H)

Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX7-4

- 15 A una solución del Compuesto XX7-3 (1 g, 4.10 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió periyodo de Dess-Martin (2.61 g, 6.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 8 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX7-4.

MS-ESI m/z : 242.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 20 RMN de ^1H (CLOROFORMO- d , 400 MHz): δ = 9.86 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.06 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 4.14 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.58 (td, J = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.37 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.38 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis del Compuesto XX7-5

- 25 A una solución del Compuesto XX7-4 (0.51 g, 2.11 mmol) y clorhidrato de metilamina (712.41 mg, 10.55 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadieron sucesivamente trietilamina (2.14 g, 21.10 mmol) y sulfato de sodio anhidro (4.50 g, 31.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 13 h, y el disolvente orgánico se filtró y se concentró para obtener el Compuesto XX7-5 bruto.

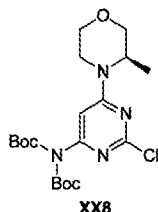
- 30 RMN de ^1H (CLOROFORMO- d , 400 MHz): δ = 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.00 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 1.33 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H)

Etapa 4: Síntesis del Compuesto XX7

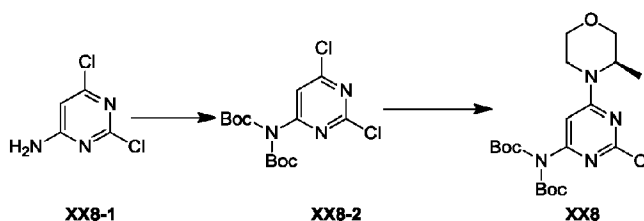
A una solución del Compuesto XX7-5 (0.535 g, 2.10 mmol) y XX7-2 (439.54 mg, 2.10 mmol) en etanol (25 mL) se le añadió carbonato de potasio (725.71 mg, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 48 h y se calentó a 70 °C con agitación durante 12 h. La solución de reacción se filtró y se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX7.

5 MS-ESI m/z: 308.1 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 17



Esquema de síntesis:



10 Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX8-2

A 0 °C, a una solución del Compuesto XX8-1 (10 g, 60.98 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (744.96 mg, 6.10 mmol) en diclorometano (100 mL) se le añadió lentamente descarbonato de di-*tert*-butilo (29.28 g, 134.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 36 h y se le añadió agua helada (120 mL) y se extrajo con diclorometano (150 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX8-2.

15 MS-ESI m/z: 364.1 [M + H]⁺.

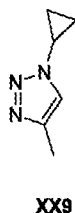
Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX8

20 A una solución del Compuesto XX8-2 (6 g, 16.47 mmol) y (R)-3-metilmorfolina (1.83 g, 18.12 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2.13 g, 16.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX8.

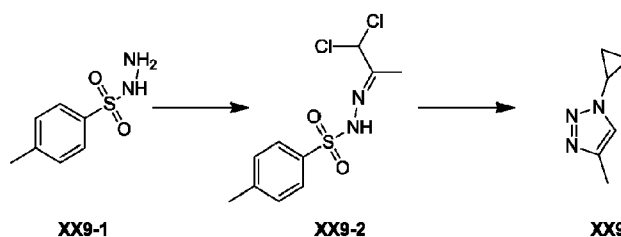
MS-ESI m/z: 429.3 [M + H]⁺.

25 RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 6.76 (s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.99 (br dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.54 (td, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 18H), 1.31 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 18



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX9-2

A una solución del Compuesto XX9-1 (6.2 g, 33.29 mmol) en ácido propiónico (10 mL) se le añadió 1,1-dicloroacetona (4.57 g, 35.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 14 h y se filtró. La torta de filtración se lavó con ciclohexano (100 mL) y el sólido se hizo rotar para eliminar el disolvente para obtener el Compuesto XX9-2 bruto.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 11.88 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 ppm (s, 3H)

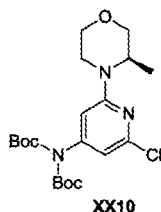
Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX9

A 0 °C, a una solución del compuesto ciclopropilamina (1.25 g, 21.89 mmol, 1.52 mL) en etanol (50 mL) se le añadió trietilamina (11.08 g, 109.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 h, luego se añadió una solución de XX9-2 (7.11 g, 24.08 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y se calentó a 30 °C con agitación durante 16 h. La solución de reacción se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX9.

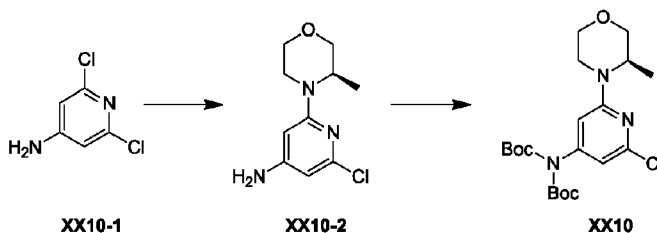
MS-ESI m/z : 124.0 $[M + H]^+$.

RMN de ^1H (CLOROFORMO- d , 400 MHz): δ = 7.32 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.10-1.17 ppm (m, 2H).

Compuesto intermedio 19



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto XX10-2

A una solución del Compuesto XX10-1 (2 g, 12.27 mmol) y (*R*)-3-metilmorfolina (1.61 g, 15.95 mmol) se le añadió 1-metil-2-pirrolidona (5 mL) y *N,N*-diisopropiletamina (1.74 g, 13.50 mmol). La reacción se calentó con microondas a 180 °C durante 1 h y la solución de reacción se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX10-2.

MS-ESI m/z : 228.0 $[M + H]^+$.

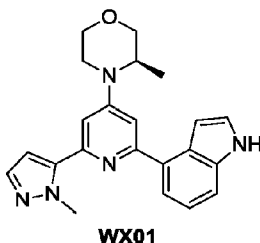
Etapa 2: Síntesis del Compuesto XX10

A 0-5 °C, a una solución del Compuesto XX10-2 (1.4 g, 6.15 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8.19 mmol) en diclorometano (30 mL) se le añadió lentamente descarbonato de di-*tert*-butilo (4.03 g, 18.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5 h, después se le añadió agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (70 mL), se secaron sobre sulfato de sodio

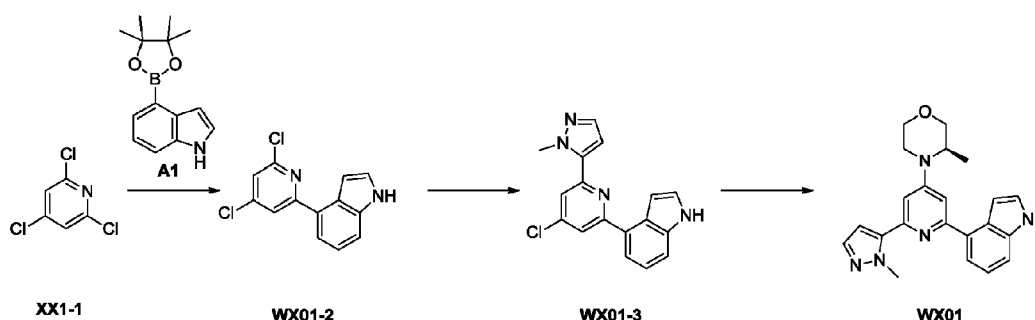
anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto XX10.

MS-ESI m/z : 428.6 $[M + H]^+$.

Ejemplo 1: Compuesto WX01



Esquema de síntesis:



Etap 1: Síntesis del Compuesto WX01-2

A temperatura ambiente, como solución del Compuesto A1 (300.00 mg, 1.64 mmol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) se añadieron Compuesto XX1-1 (398.70 mg, 1.64 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (115.11 mg, 164.00 μ mol), solución de carbonato de sodio (2 M, 2.46 mL), que se agitó a 90 °C durante 12 h. El sistema de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 mL x 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1,6/1) para obtener el Compuesto WX01-2.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.03 (br s, 1 H) 7.23 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H) 7.51 (t, $J = 2.76$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J = 7.53$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J = 1.51$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J = 1.51$ Hz, 1 H) 11.41 (br s, 1 H).

Etap 2: Síntesis del Compuesto WX01-3

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX01-2 (100.00 mg, 380.05 μ mol) en 1,4-dioxano (3.00 mL) se le añadieron ácido 1-metil-1H-pirazol-5-bórico (47.86 mg, 380.05 μ mol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (26.68 mg, 38.00 μ mol) y solución de carbonato de sodio (2 M, 570.08 μ L), que se agitó a 90 °C durante 12 h. El sistema de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 mL x 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó y purificó con una placa de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para obtener el Compuesto WX01-3.

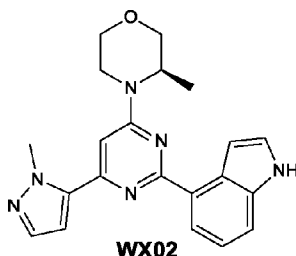
MS m/z : 308.9 $[M + H]^+$

Etap 3: Síntesis del Compuesto WX01

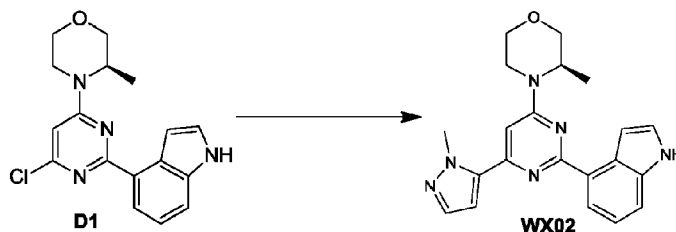
A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX01-3 (70.00 mg, 226.71 μ mol) en 1,4-dioxano (3.00 mL) se le añadieron (*R*)-3-metilmorfolina (45.86 mg, 453.43 μ mol), acetato de paladio (26.68 mg, 38.00 μ mol), 2-diciclohexilfosfono-2,4,6-triisopropilbifenilo (21.62 mg, 45.34 μ mol), carbonato de cesio (221.60 mg, 680.14 μ mol), que se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. El sistema de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 mL x 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó con HPLC preparativa (neutra) para obtener el Compuesto WX01.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.34 (d, J = 6.52 Hz, 3 H) 3.31-3.38 (m, 1 H) 3.49 (br s, 1 H) 3.70-3.77 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.04-4.13 (m, 2 H) 4.32 (s, 3H) 6.60 (d, J = 2.00 Hz, 1 H) 6.93 (d, J = 2.52 Hz, 1 H) 7.00 (br s, 1 H) 7.19 (d, J = 2.00 Hz, 1 H) 7.31-7.36 (m, 2 H) 7.50 (d, J = 8.52 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 2.00 Hz, 1 H) 7.61 (d, J = 7.52 Hz, 1 H) 8.33 (br s, 1 H). MS m/z : 374.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo 2: Compuesto WX02



Esquema de síntesis:



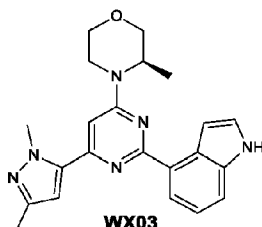
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX02

- 10 A una solución del Compuesto D1 (0.08 g, 243.31 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (75.94 mg, 364.97 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (17.08 mg, 24.33 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 364.97 μL). La solución de reacción se agitó a 90 °C bajo protección de nitrógeno durante 15 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX02.
- 15

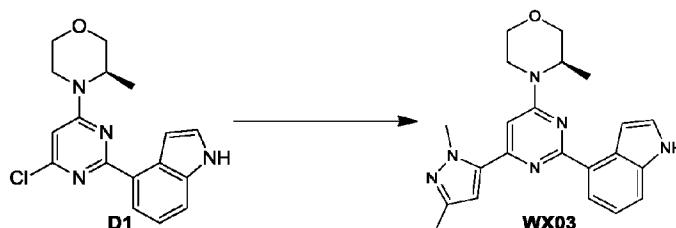
MS-ESI m/z : 375.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 3.28-3.32 (m, 1 H) 3.31 (s, 1 H) 3.55 (td, J = 11.80, 2.76 Hz, 1 H) 3.70 (dd, J = 11.29, 2.76 Hz, 1 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 4.03 (dd, J = 11.17, 3.14 Hz, 1 H) 4.29 (s, 4 H) 4.68 (br s, 1 H) 6.98-7.04 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.00 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 7.22 (t, J = 7.78 Hz, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 7.47 (t, J = 2.64 Hz, 1 H) 7.52-7.57 (m, 2 H) 8.13 (d, J = 7.28 Hz, 1 H) 11.22-11.34 (m, 1 H) 11.29 (br s, 1H).

Ejemplo 3: Compuesto WX03



Esquema de síntesis:



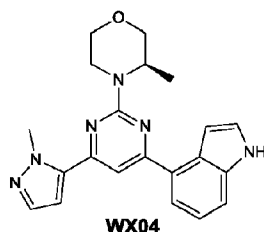
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX03

A una solución del Compuesto D1 (0.08 g, 243.31 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1,3-dimetilpirazol-5-pinacol (54.04 mg, 243.31 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (17.08 mg, 24.33 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 364.97 μL). La solución de reacción se agitó a 90 °C bajo protección de nitrógeno durante 15 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX03.

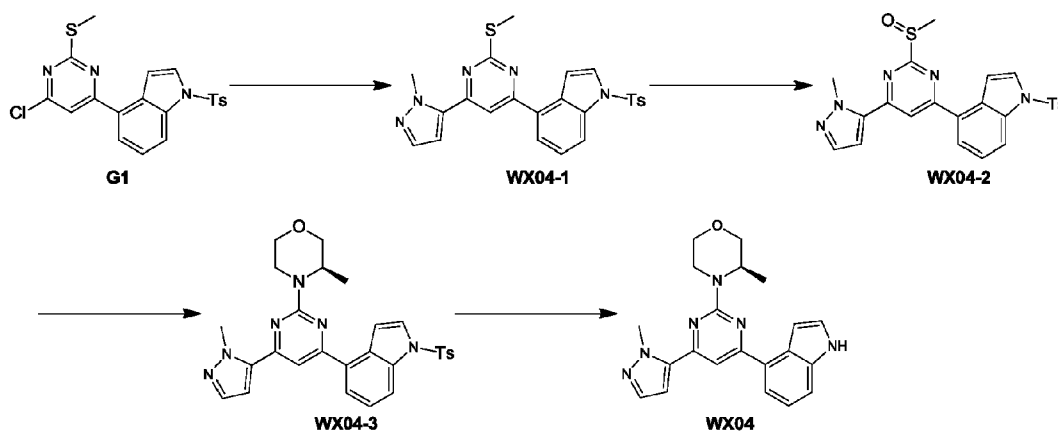
MS-ESI m/z : 389.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (d, $J = 6.53$ Hz, 3 H) 2.18-2.26 (m, 1 H) 2.21 (s, 1 H) 2.26-2.27 (m, 1 H) 3.23-3.30 (m, 1 H) 3.24-3.31 (m, 1 H) 3.48-3.59 (m, 1 H) 3.69 (dd, $J = 11.42, 2.64$ Hz, 1 H) 3.77-3.88 (m, 1 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J = 11.29, 3.01$ Hz, 1 H) 4.20 (s, 2 H) 4.17-4.22 (m, 1 H) 4.26 (br d, $J = 13.55$ Hz, 1 H) 4.54-4.80 (m, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.64-6.85 (m, 1 H) 6.69-6.83 (m, 1 H) 6.71-6.82 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.92-7.03 (m, 1 H) 7.21 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H) 7.27-7.33 (m, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.46 (t, $J = 2.64$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J = 7.28$ Hz, 1 H) 11.27 (br s, 1 H).

Ejemplo 4: Compuesto WX04



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX04-1

A una solución del Compuesto G1 (0.3 g, 697.77 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (188.74 mg, 907.10 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (48.98 mg, 69.78 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 1.05 mL). La solución de reacción se agitó a 90 °C bajo protección de nitrógeno durante 15 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0.3:1) para obtener el Compuesto WX04-1.

MS-ESI m/z : 476.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX04-2

A una solución del Compuesto WX04-1 (0.205 g, 431.05 μmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (87.51 mg, 431.05 μmol). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La solución de reacción se inactivó a 20 °C con 20 mL de solución saturada de sulfito de sodio y luego se extrajo con 40 mL de diclorometano (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener crudo WX04-2.

MS-ESI m/z: 492.0 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX04-3

- 5 A una solución del Compuesto WX04-2 (213.90 mg, 435.12 μ mol) y (*R*)-3-metilmorfolina (220.06 mg, 2.18 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió diisopropiletilamina (562.36 mg, 4.35 mmol). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 65 h. La solución de reacción se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 60 mL de agua (20 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX04-3 crudo.

- 10 MS-ESI m/z: 529.1 [M + H]⁺.

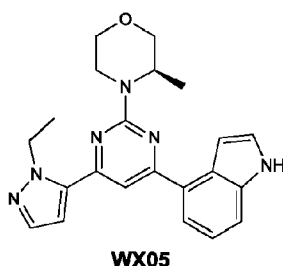
Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX04

- 15 A una solución del Compuesto WX04-3 (0.35 g, 662.10 μ mol) en metanol (5 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2 M, 993.14 μ L). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La solución de reacción se extrajo con 40 mL de acetato de etilo (20 mL x 2) y la fase orgánica se lavó con 60 mL de agua (20 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX04.

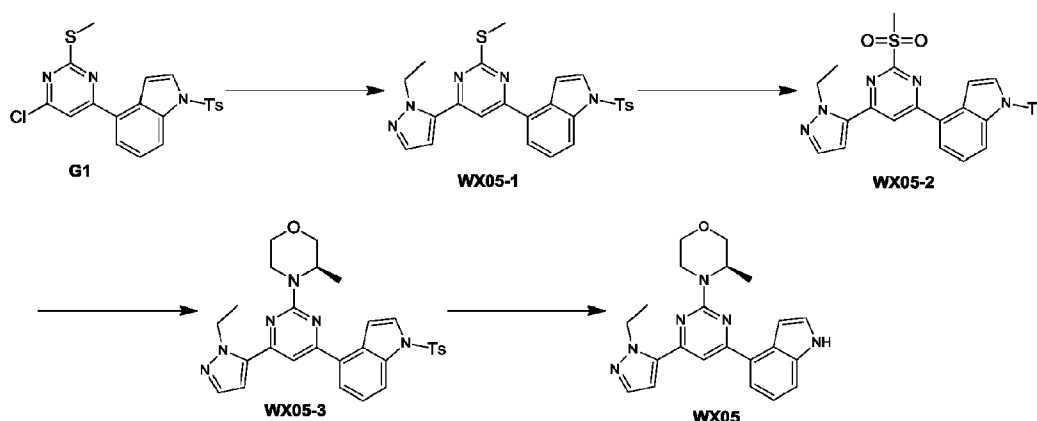
MS-ESI m/z: 375.0 [M + H]⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 3.44 (td, *J* = 12.99, 3.89 Hz, 1 H) 3.65 (td, *J* = 11.86, 2.89 Hz, 1 H) 3.77-3.83 (m, 1 H) 3.84-3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, *J* = 11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.54 (br d, *J* = 13.80 Hz, 1 H) 4.90 (br d, *J* = 4.02 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J* = 2.01 Hz, 1 H) 7.16 (br s, 1 H) 7.30-7.35 (m, 1 H) 7.35-7.38 (m, 2 H) 7.52-7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H)

Ejemplo 5: Compuesto WX05



Esquema de síntesis:



25

Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX05-1

Excepto porque se usaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04-1 en la síntesis el Ejemplo 4 que se usó para obtener WX05-1.

MS-ESI m/z: 490.1 [M + H]⁺.

30

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX05-2

A una solución del Compuesto WX05-1 (0.193 g, 394.19 μmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (80.03 mg, 394.19 μmol). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La solución de reacción se inactivó con una solución saturada de sulfito de sodio a 20 °C y se extrajo con 40 mL de diclorometano (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX05-2 crudo.

MS-ESI m/z: 522.1 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX05-3

Excepto porque se usaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04-3 en la síntesis del Ejemplo 4 que se usaron para obtener WX05-3 crudo.

MS-ESI m/z: 543.1 [M + H]⁺.

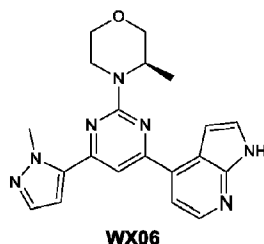
Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX05

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04 en la síntesis del Ejemplo 4 que se usaron para obtener el Compuesto WX05.

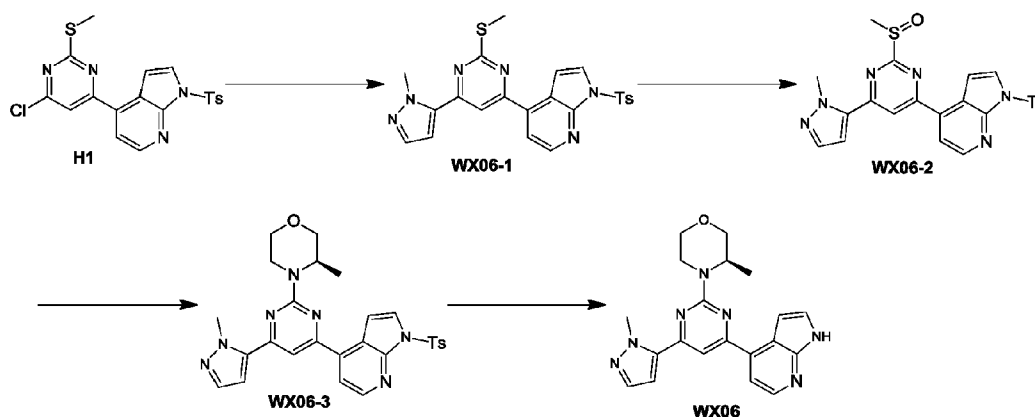
MS-ESI m/z: 389.0 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.42 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.43 (td, J = 12.86, 3.39 Hz, 1 H) 3.59-3.69 (m, 1 H) 3.75-3.81 (m, 1 H) 3.83-3.88 (m, 1 H) 4.06 (br dd, J = 11.04, 3.26 Hz, 1 H) 4.17 (br s, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 4.56 (br d, J = 12.05 Hz, 1 H) 4.92 (br d, J = 5.02 Hz, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.29-7.35 (m, 1 H) 7.37 (br s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.55 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 7.28 Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H).

Ejemplo 6: Compuesto WX06



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX06-1

A una solución del Compuesto H1 (200.46 mg, 465.18 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (125.82 mg, 604.73 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (16.33 mg, 23.26 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 697.77 μL). La solución de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0.3:1) para obtener el Compuesto WX06-1.

MS-ESI m/z: 477.0 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX06-2

A una solución del Compuesto WX06-1 (0.21 g, 440.65 μ mol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (89.46 mg, 440.65 μ mol). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La solución de reacción se inactivó a 20 °C con 20 mL de solución saturada de sulfito de sodio y luego se extrajo con 40 mL de diclorometano (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX06-2 crudo.

MS-ESI m/z: 493.0 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX06-3

A una solución del Compuesto WX06-2 (226.45 mg, 459.74 μ mol) y (R)-3-metilmorfolina (232.50 mg, 2.30 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió diisopropiletilamina (594.17 mg, 4.60 mmol). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 65 h. La solución de reacción se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX06-3 crudo.

MS-ESI m/z: 530.1 [M + H]⁺.

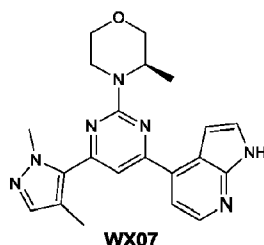
Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX06

A una solución del Compuesto WX06-3 (0.330 g, 623.10 μ mol) en metanol (5 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2 M, 934.65 μ L). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La solución de reacción se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX06.

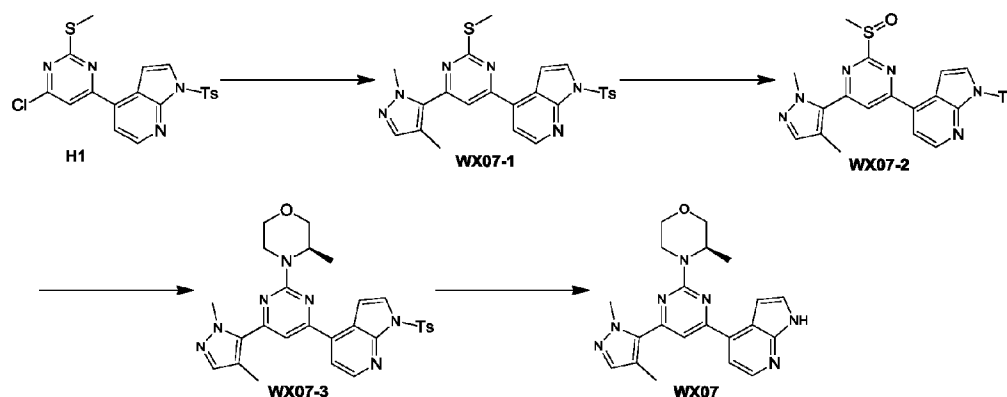
MS-ESI m/z: 376.1 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 (br d, J = 6.78 Hz, 3 H) 3.37-3.53 (m, 1 H) 3.60-3.71 (m, 1 H) 3.78-3.84 (m, 1 H) 3.84-3.91 (m, 1 H) 4.09 (br d, J = 9.04 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.54 (br d, J = 13.30 Hz, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 4.88 (br d, J = 4.52 Hz, 1 H) 6.75-6.88 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.98-7.13 (m, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.50 (br s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.62 (br d, J = 5.02 Hz, 1 H) 8.47 (br d, J = 4.77 Hz, 1 H) 9.84 (br s, 1H).

Ejemplo 7: Compuesto WX07



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX07-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-1 en la síntesis del Ejemplo 6 para obtener WX07-1.

MS-ESI m/z: 491.1 [M + H]⁺.

Etapla 2: Síntesis del Compuesto WX07-2

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-2 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener WX07-2 crudo.

5 MS-ESI m/z: 507.1 [M + H]⁺.

Etapla 3: Síntesis del Compuesto WX07-3

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-3 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener WX07-3 crudo.

MS-ESI m/z: 544.2 [M + H]⁺.

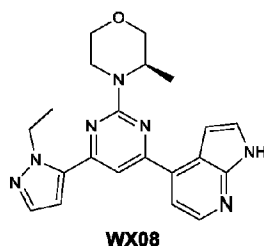
10 Etapla 4: Síntesis del Compuesto WX07

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX07.

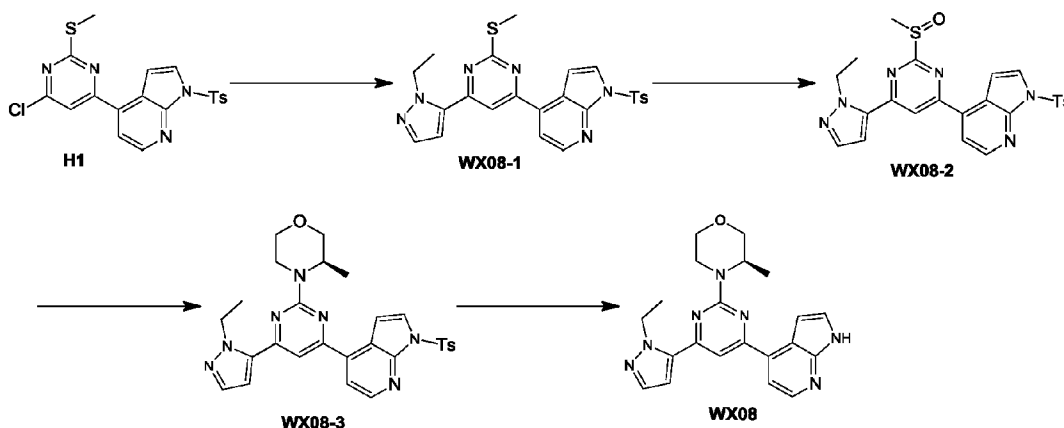
MS-ESI m/z: 390.0 [M + H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.44 (td, J = 12.86, 3.64 Hz, 1 H) 3.64 (td, J = 11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.77-3.82 (m, 1 H) 3.84-3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, J = 11.54, 3.51 Hz, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.55 (br d, J = 13.30 Hz, 1 H) 4.90 (br d, J = 4.77 Hz, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.59-7.66 (m, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.09 (br s, 1 H).

Ejemplo 8: Compuesto WX08



20 Esquema de síntesis:



Etapla 1: Síntesis del Compuesto WX08-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-1 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener WX08-1.

25 MS-ESI m/z: 491.3 [M + H]⁺.

Etapla 2: Síntesis del Compuesto WX08-2

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-2 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener WX08-2 crudo.

MS-ESI m/z: 507.1 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX08-3

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06-3 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener crudo WX08-3.

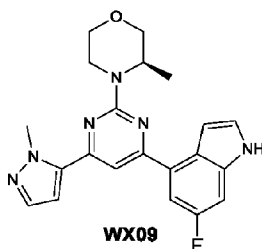
5 MS-ESI m/z: 544.2 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX08

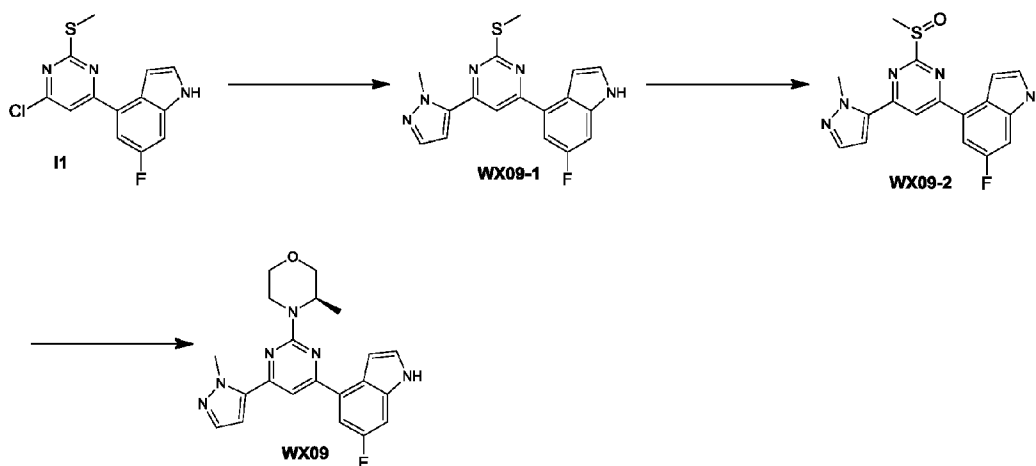
Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX06 en la síntesis del Ejemplo 6 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX08.

10 MS-ESI m/z: 390.0 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (br s, 3 H) 1.39 (br s, 3 H) 3.32 (br s, 1 H) 3.51 (br d, J = 11.04 Hz, 1 H) 3.59-3.81 (m, 1 H) 3.71 (br d, J = 16.56 Hz, 1 H) 3.95 (br d, J = 9.79 Hz, 1 H) 4.39 (br d, J = 11.80 Hz, 1 H) 4.72 (br s, 3 H) 6.66 (br s, 1 H) 6.93 (br s, 1 H) 7.13 (br s, 1 H) 7.32-7.74 (m, 3 H) 8.35 (br s, 1 H) 9.83 (br s, 1H).

Ejemplo 9: Compuesto WX09



15 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX09-1

20 A una solución del Compuesto I1 (0.1 g, 340.43 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (92.08 mg, 442.56 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (11.95 mg, 17.02 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 510.64 μL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0.3:1) para obtener el Compuesto WX09-1.

25 MS-ESI m/z: 340.0 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX09-2

30 A una solución del Compuesto WX09-1 (102 mg, 300.54 μmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (61.02 mg, 300.54 μmol). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La solución de reacción se inactivó a 20 °C con 20 mL de solución saturada de sulfito de sodio y luego se extrajo con 40 mL de diclorometano (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX09-2 crudo.

MS-ESI m/z : 356.0 $[M + H]^+$.

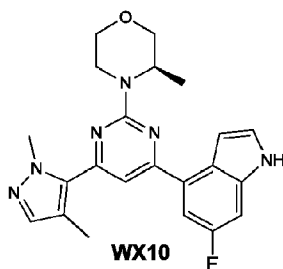
Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX09

- 5 A una solución del Compuesto WX09-2 (206 mg, 579.65 μmol) y (R)-3-metilmorfolina (293.15 mg, 2.90 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (5 mL) y diisopropiletilamina (749.14 mg, 5.80 mmol). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 65 h. La solución de reacción se extrajo con 60 mL de diclorometano (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX09.

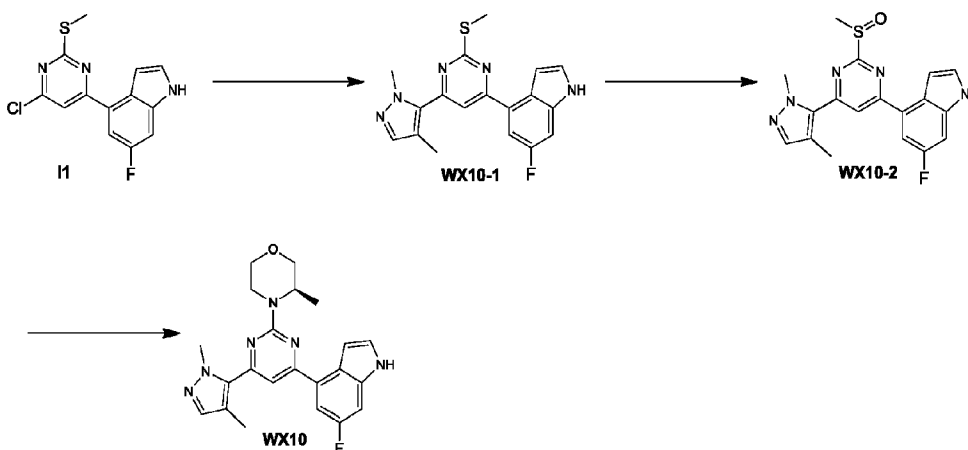
MS-ESI m/z : 393.0 $[M + H]^+$.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.42 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 3.44 (td, $J = 12.86, 3.64$ Hz, 1 H) 3.65 (td, $J = 11.80, 2.76$ Hz, 1 H) 3.77-3.83 (m, 1 H) 3.84-3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, $J = 11.29, 3.51$ Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.53 (br d, $J = 11.80$ Hz, 1 H) 4.88 (br d, $J = 6.53$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.23 (br d, $J = 8.78$ Hz, 1 H) 7.32-7.36 (m, 2 H) 7.45-7.50 (m, 1 H) 7.48 (dd, $J = 10.67, 2.13$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H) 8.36 (br s, 1 H).

Ejemplo 10: Compuesto WX10



Esquema de síntesis:



20 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX10-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09-1 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener WX10-1.

MS-ESI m/z : 353.9 $[M + H]^+$

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX10-2

- 25 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09-2 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener WX10-2 crudo.

MS-ESI m/z : 370.0 $[M + H]^+$.

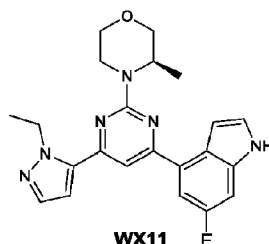
Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX10

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX10.

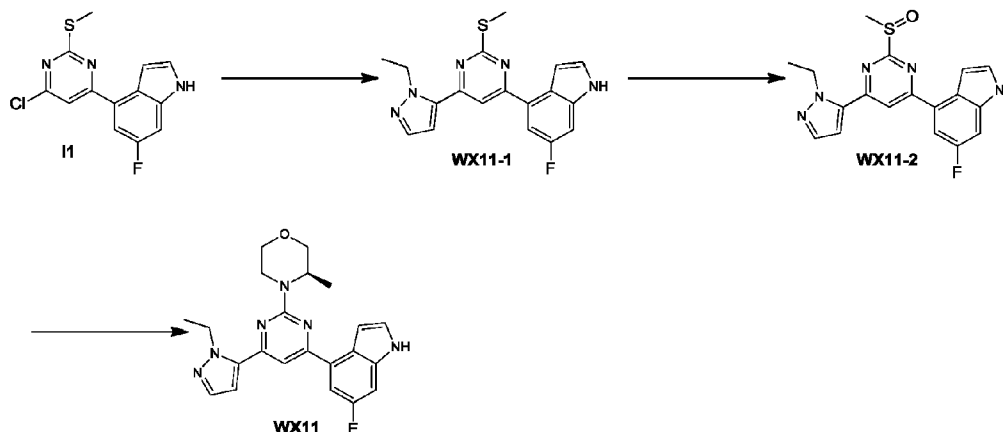
MS-ESI m/z: 407.0 [M + H]⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.42 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 3.43 (td, J = 12.86, 3.64 Hz, 1 H) 3.61-3.69 (m, 1 H) 3.76-3.81 (m, 1 H) 3.83-3.88 (m, 1 H) 4.06 (dd, J = 11.17, 3.39 Hz, 1 H) 4.15 (s, 3 H) 4.55 (br d, J = 12.30 Hz, 1 H) 4.91 (br d, J = 4.52 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.23 (dd, J = 8.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.34 (t, J = 2.76 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.48 (dd, J = 10.54, 2.26 Hz, 1 H) 8.50 (br s, 1 H).

Ejemplo 11: Compuesto WX11



10 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX11-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09-1 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener WX11-1.

15 MS-ESI m/z: 354.0 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX11-2

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09-2 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener WX11-2 crudo.

MS-ESI m/z: 370.0 [M + H]⁺.

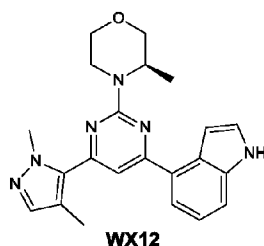
20 Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX11

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX09 en la síntesis del Ejemplo 9 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX11.

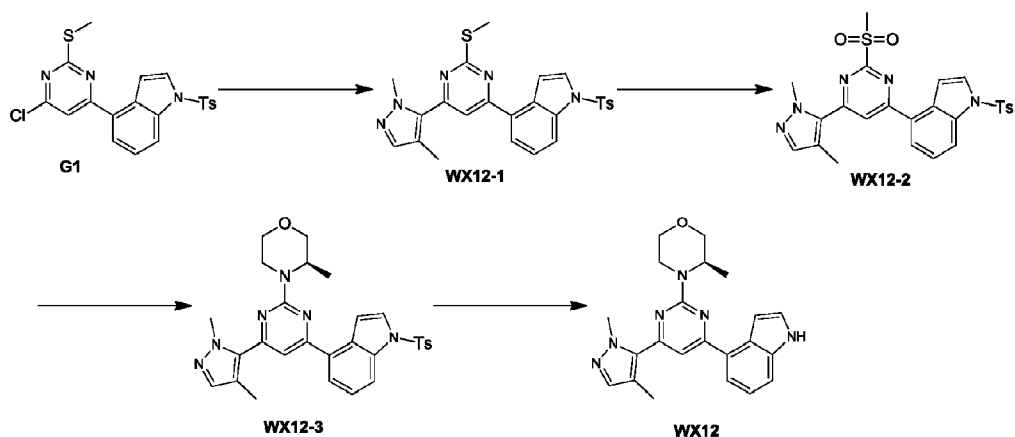
MS-ESI m/z: 407.0 [M + H]⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.42 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 1.52 (t, J = 7.15 Hz, 3 H) 3.40-3.48 (m, 1 H) 3.64-3.69 (m, 1 H) 3.77-3.82 (m, 1 H) 3.83-3.89 (m, 1 H) 4.04-4.10 (m, 1 H) 4.53 (br d, J = 13.05 Hz, 1 H) 4.73-4.90 (m, 3 H) 6.77 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.23 (br d, J = 8.78 Hz, 1 H) 7.33 (s, 2 H) 7.48 (dd, J = 10.67, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H).

Ejemplo 12: Compuesto WX12



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX12-1

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04-1 en la síntesis del Ejemplo 4 fueron utilizados para obtener WX12-1.

MS-ESI m/z: 490.1 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX12-2

- 10 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04-2 en la síntesis del Ejemplo 4 fueron utilizados para obtener WX12-2 crudo amarillo.

MS-ESI m/z: 522.1 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX12-3

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04-3 en la síntesis del Ejemplo 4 fueron utilizados para obtener WX12-3 crudo.

- 15 MS-ESI m/z: 543.1 [M + H]⁺.

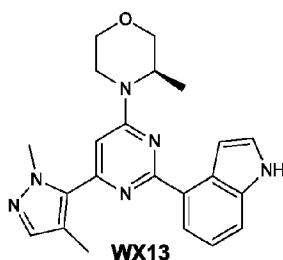
Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX12

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX04 en la síntesis del Ejemplo 4 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX12.

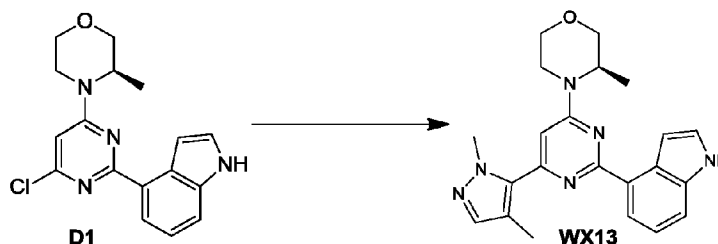
MS-ESI m/z: 389.0 [M + H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.41-1.45 (m, 1 H) 1.43 (d, J = 6.78 Hz, 2 H) 1.53 (t, J = 7.15 Hz, 3 H) 3.45 (td, J = 12.92, 3.51 Hz, 1 H) 3.66 (td, J = 11.73, 2.64 Hz, 1 H) 3.77-3.83 (m, 1 H) 3.84-3.89 (m, 1 H) 4.07 (br dd, J = 11.29, 3.01 Hz, 1 H) 4.55 (br d, J = 13.55 Hz, 1 H) 4.74-4.86 (m, 2 H) 4.88 (br d, J = 7.03 Hz, 1 H) 6.76 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 7.16 (br s, 1 H) 7.30-7.35 (m, 1 H) 7.37 (s, 2 H) 7.52-7.58 (m, 2 H) 7.69 (d, J = 7.28 Hz, 1 H) 8.41 (br s, 1 H).

Ejemplo 13: Compuesto WX13



Esquema de síntesis:



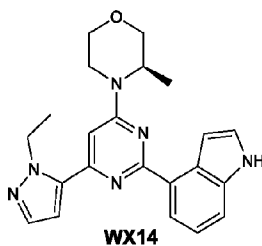
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX13

- 5 A una solución del Compuesto DI (0.075 g, 228.11 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1,4-dimetilpirazol-5-pinacol (75.99 mg, 342.17 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (8.01 mg, 11.41 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 342.17 μL). La solución de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
- 10 Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX13.

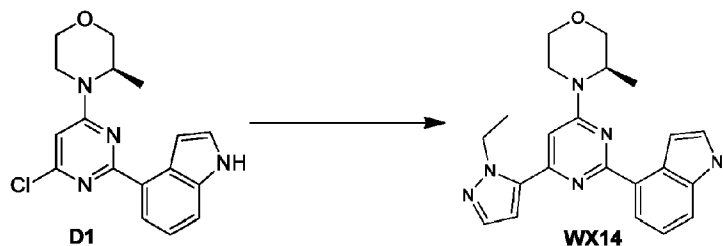
MS-ESI m/z: 389.0 [M + H]⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.43 (td, J = 12.74, 3.89 Hz, 1 H) 3.69 (td, J = 11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.80-3.85 (m, 1 H) 3.87-3.92 (m, 1 H) 4.12 (dd, J = 11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.15-4.20 (m, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.34 (s, 1 H) 4.27 (br d, J = 13.30 Hz, 1 H) 4.51 (br d, J = 4.02 Hz, 1 H) 6.41-6.56 (m, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.29-7.36 (m, 1 H) 7.33-7.35 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.50-7.58 (m, 1 H) 7.52-7.56 (m, 1 H) 8.25-8.37 (m, 2H).
- 15

Ejemplo 14: Compuesto WX14



- 20 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX14

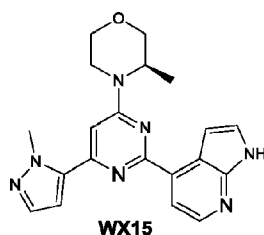
- A una solución del Compuesto D1 (0.075 g, 228.11 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-etilpirazol-5-pinacol (75.99 mg, 342.17 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (8.01 mg, 11.41 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 342.17 μL). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de
- 25

que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 30 mL de agua (10 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX14.

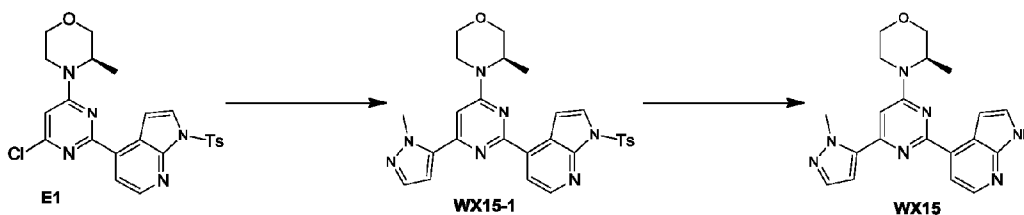
5 MS-ESI m/z : 389.0 $[M + H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.43 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 1.51 (t, $J = 7.15$ Hz, 3 H) 3.44 (td, $J = 12.74, 3.89$ Hz, 1 H) 3.68 (td, $J = 11.92, 3.01$ Hz, 1 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 3.87-3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J = 11.42, 3.64$ Hz, 1 H) 4.23 (br d, $J = 13.05$ Hz, 1 H) 4.58 (br d, $J = 4.77$ Hz, 1 H) 4.86 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.65 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H) 7.30-7.36 (m, 2 H) 7.50 (br s, 1 H) 7.54 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J = 7.53$ Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H).

Ejemplo 15: Compuesto WX15



Esquema de síntesis:



15 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX15-1

A una solución del Compuesto E1 (0.05 g, 103.31 μ mol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (25.79 mg, 123.97 μ mol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (7.25 mg, 10.33 μ mol) y carbonato de sodio (2 M, 154.97 μ L). La mezcla de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 90 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener WX15-1 crudo.

MS-ESI m/z : 530.2 $[M + H]^+$.

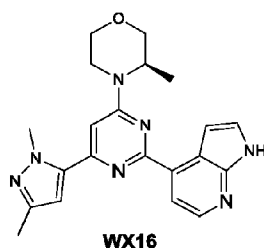
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX15

25 A una solución del Compuesto WX15-1 (103 mg, 194.48 μ mol) en metanol (2 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2 M, 291.72 μ L). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. La solución de reacción se extrajo con 60 mL de acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 60 mL de agua (20 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX15.

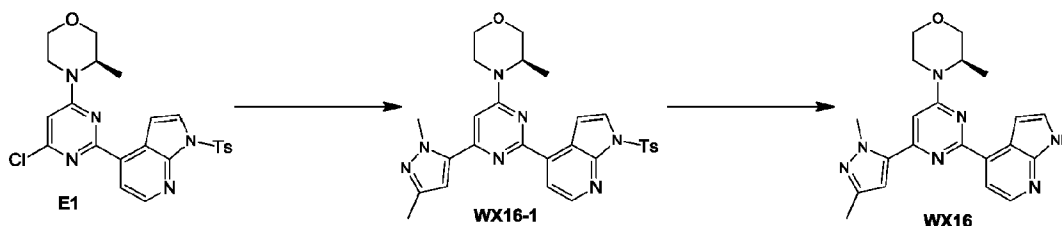
MS-ESI m/z : 376.0 $[M + H]^+$.

30 RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.44 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 3.45 (td, $J = 12.74, 3.89$ Hz, 1 H) 3.68 (td, $J = 11.92, 3.01$ Hz, 1 H) 3.80-3.85 (m, 1 H) 3.88-3.94 (m, 1 H) 4.13 (dd, $J = 11.29, 3.51$ Hz, 1 H) 4.22 (br d, $J = 13.05$ Hz, 1 H) 4.38 (s, 3 H) 4.58 (br d, $J = 4.77$ Hz, 1 H) 6.66-6.71 (m, 2 H) 7.37 (d, $J = 1.51$ Hz, 1 H) 7.45-7.50 (m, 1 H) 7.56 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 9.74 (br s, 1 H).

Ejemplo 16: Compuesto WX16



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX16-1

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener WX16-1 crudo.

MS-ESI m/z: 544.1 [M + H]⁺.

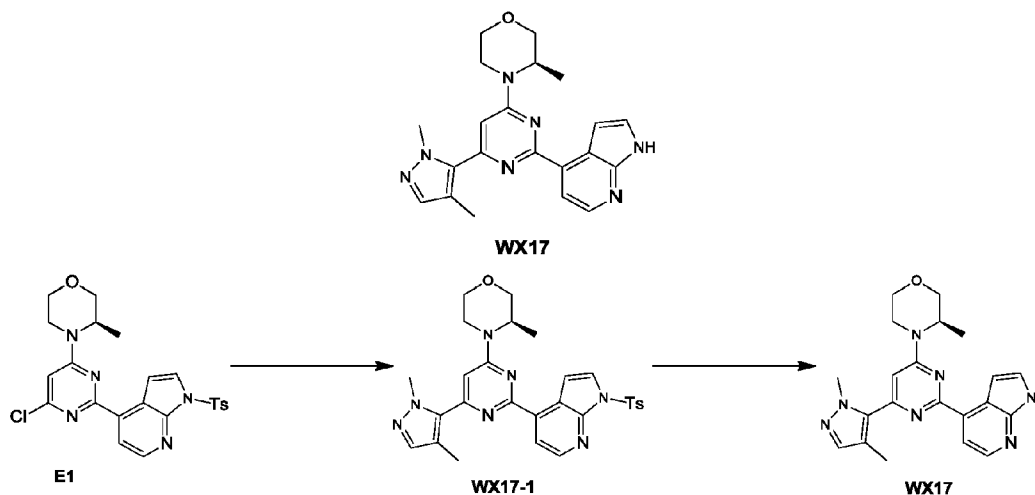
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX16

- 10 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX16.

MS-ESI m/z: 390.0 [M + H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.44 (td, J = 12.61, 3.89 Hz, 1 H) 3.67 (td, J = 11.80, 3.01 Hz, 1 H) 3.78-3.85 (m, 1 H) 3.87-3.93 (m, 1 H) 4.12 (dd, J = 11.29, 3.76 Hz, 1 H) 4.21 (br d, J = 12.80 Hz, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.56 (br d, J = 4.52 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.3

- 15 Ejemplo 17: Compuesto WX17



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX17-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener WX17-1 crudo.

- 20 MS-ESI m/z: 544.1 [M + H]⁺.

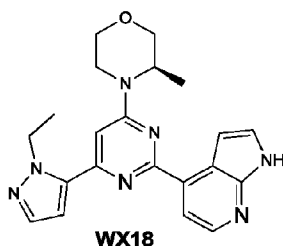
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX17

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX17.

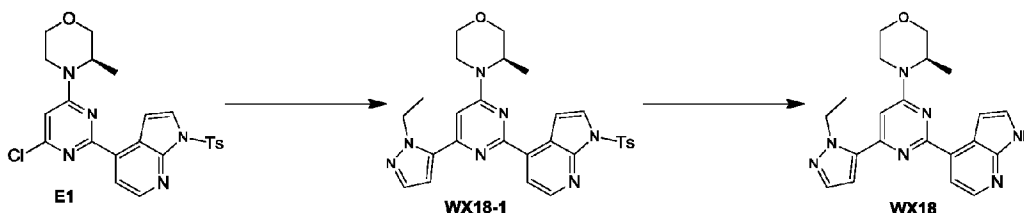
MS-ESI m/z: 390.0 [M + H]⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.45 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.45 (td, J = 12.80, 3.76 Hz, 1 H) 3.69 (td, J = 11.92, 2.76 Hz, 1 H) 3.80-3.86 (m, 1 H) 3.88-3.93 (m, 1 H) 4.11-4.17 (m, 4 H) 4.26 (br d, J = 12.80 Hz, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 7.38-7.44 (m, 2 H) 7.46 (br s, 1 H) 8.15 (br d, J = 3.51 Hz, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.67 (br s, 1 H).

Ejemplo 18: Compuesto WX18



10 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX18-1

15 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener WX18-1 crudo como un sólido blanco.

MS-ESI m/z: 544.2 [M + H]⁺.

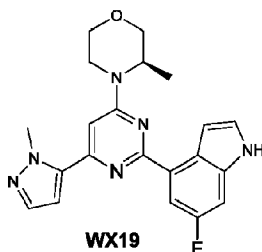
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX18

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX18.

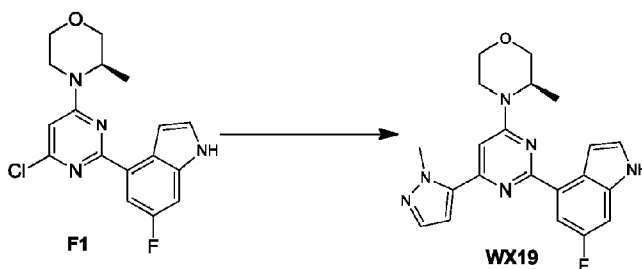
20 MS-ESI m/z: 390.0 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.46 (br d, J = 6.53 Hz, 3 H) 1.51 (br t, J = 6.90 Hz, 3 H) 3.42-3.55 (m, 1 H) 3.68 (br t, J = 11.67 Hz, 1 H) 3.75-3.86 (m, 1 H) 3.89-3.97 (m, 1 H) 4.11-4.22 (m, 2 H) 4.54 (br s, 1 H) 4.69-4.82 (m, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.78 (br s, 1 H) 7.51-7.60 (m, 1 H) 7.60-7.70 (m, 2 H) 8.38 (br d, J = 18.32 Hz, 2 H) 12.42 (br s, 1 H).

25 Ejemplo 19: Compuesto WX19



Esquema de síntesis:



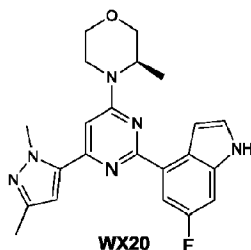
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX19

A una solución del Compuesto F1 (50 mg, 144.18 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadieron borato de 1-metilpirazol-5-pinacol (36.00 mg, 173.02 μmol), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (10.12 mg, 14.42 μmol) y carbonato de sodio (2 M, 216.27 μL). La solución de reacción se agitó bajo protección de nitrógeno a 9 °C durante 15 h. Después de que la solución de reacción se filtrara a través de Celite, el filtrado se extrajo con 30 mL de acetato de etilo (10 mL x 3) y la fase orgánica se lavó con 45 mL de agua (15 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con HPLC preparativa (condición neutra) para obtener el Compuesto WX19.

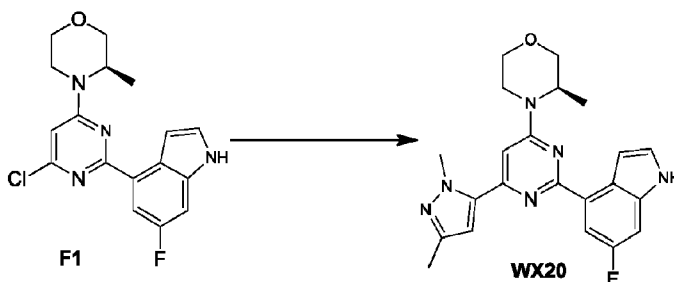
MS-ESI m/z : 393.0 $[M + H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.43 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 3.43 (td, $J = 12.61, 3.89$ Hz, 1 H) 3.67 (td, $J = 11.80, 2.76$ Hz, 1 H) 3.79-3.84 (m, 1 H) 3.87-3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J = 11.54, 3.51$ Hz, 1 H) 4.22 (br d, $J = 13.05$ Hz, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 4.56 (br s, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.62-6.65 (m, 1 H) 6.67 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 7.23 (br d, $J = 7.78$ Hz, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.55 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J = 11.17, 1.88$ Hz, 1 H) 8.34 (br s, 1 H).

Ejemplo 20: Compuesto WX20



Esquema de síntesis:



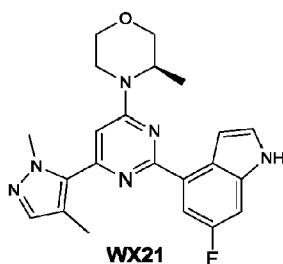
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX20

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX19 en la síntesis del Ejemplo 19 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX20.

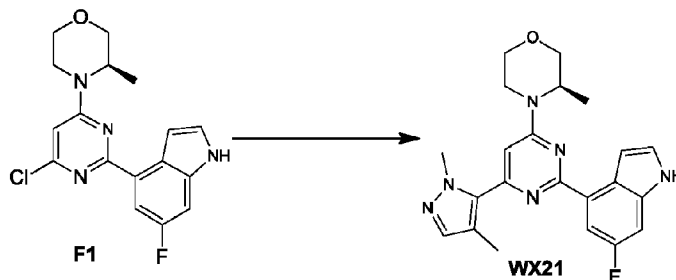
MS-ESI m/z : 407.0 $[M + H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.42 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.42 (td, $J = 12.74, 3.64$ Hz, 1 H) 3.66 (td, $J = 11.80, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78-3.83 (m, 1 H) 3.86-3.92 (m, 1 H) 4.11 (br dd, $J = 11.42, 3.39$ Hz, 1 H) 4.21 (br d, $J = 13.30$ Hz, 1 H) 4.28 (s, 3 H) 4.55 (br d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.21 (br d, $J = 7.53$ Hz, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 8.02 (dd, $J = 11.17, 1.63$ Hz, 1 H) 8.41 (br s, 1 H).

Ejemplo 21: Compuesto WX21



Esquema de síntesis:



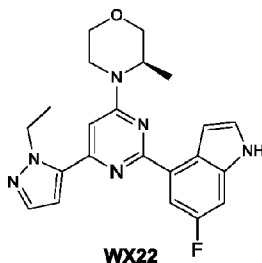
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX21

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX19 en la síntesis del Ejemplo 19 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX21.

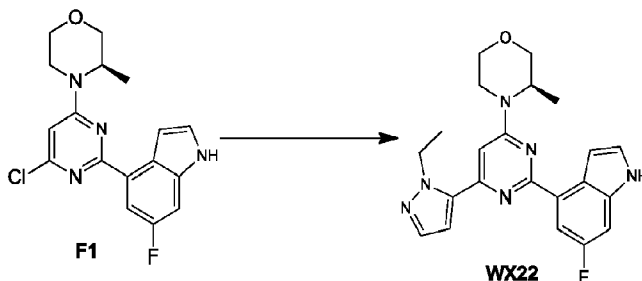
MS-ESI m/z: 407.0 [M + H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 3.28 (td, J = 12.74, 3.64 Hz, 1 H) 3.54 (td, J = 11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66-3.71 (m, 1 H) 3.73-3.77 (m, 1 H) 3.95-4.01 (m, 4 H) 4.11 (br d, J = 12.30 Hz, 1 H) 4.34 (br s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.05-7.16 (m, 2 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.90 (br d, J = 10.54 Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H).

Ejemplo 22: Compuesto WX22



Esquema de síntesis:



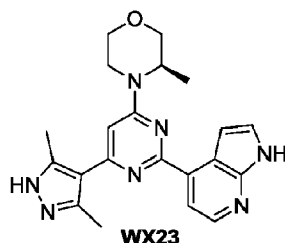
- 15 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX22

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto W19 en la síntesis del Ejemplo 19 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX22.

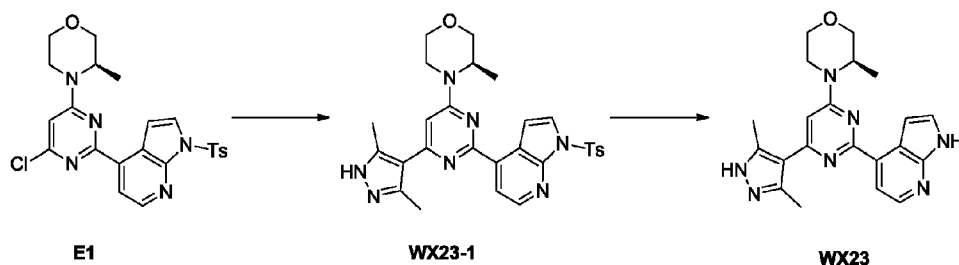
MS-ESI m/z: 407.0 [M + H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.43 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 1.52 (t, $J = 7.15$ Hz, 3 H) 3.43 (td, $J = 12.80, 3.76$ Hz, 1 H) 3.67 (td, $J = 11.92, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78-3.84 (m, 1 H) 3.87-3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J = 11.54, 3.51$ Hz, 1 H) 4.21 (br d, $J = 13.05$ Hz, 1 H) 4.56 (br d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 4.83 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H) 6.62-6.66 (m, 2 H) 7.22 (dd, $J = 8.66, 1.88$ Hz, 1 H) 7.31 (t, $J = 2.64$ Hz, 1 H) 7.46 (br s, 1 H) 7.57 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J = 11.42, 2.13$ Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H).

Ejemplo 23: Compuesto WX23



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX23-1

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto E1 (0.16 g, 330.60 μmol) en 1,4-dioxano (2.00 mL) se le añadieron éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilpirazol-4-bórico (110.13 mg, 495.90 μmol), tris(dibencilacetona) dipaladio (30.27 mg, 33.06 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (38.26 mg, 66.12 μmol), fosfato potásico (210.53 mg, 991.80 μmol) y agua (0.2 mL), que se agitó a 120 $^{\circ}\text{C}$ en un instrumento de microondas durante 20 min. El sistema de reacción se enfrió y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera saturada (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1,2/1) para obtener el Compuesto WX23-1.

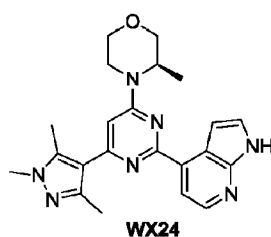
MS m/z : 544.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX23

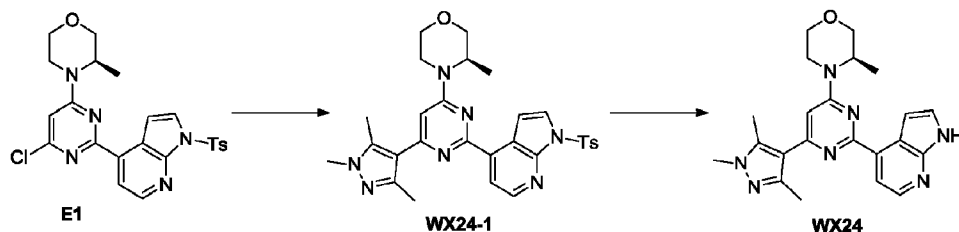
A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX23-1 (0.045 g, 82.78 μmol) en metanol (10.00 mL) se le añadió solución de hidróxido de sodio (2 M, 206.94 μL), que se agitó a 30 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida a 45 $^{\circ}\text{C}$ para obtener una mezcla, que se disolvió con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/1,10/1) para obtener compuesto WX23. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (br d, $J = 7.03$ Hz, 3 H) 2.43-2.45 (m, 6 H) 3.37-3.42 (m, 1 H) 3.51-3.62 (m, 1 H) 3.71 (br d, $J = 11.54$ Hz, 1 H) 3.82 (br d, $J = 11.54$ Hz, 1 H) 4.03 (br d, $J = 10.04$ Hz, 1 H) 4.21 (br d, $J = 12.55$ Hz, 1 H) 4.60 (br s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.58 (br s, 1 H) 8.02 (d, $J = 4.77$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 11.77 (br s, 1 H) 12.54 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 24: Compuesto WX24



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX24-1

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23-1 en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2/1, 1/2) para obtener WX24-1.

MS m/z: 558.1 [M + H]⁺.

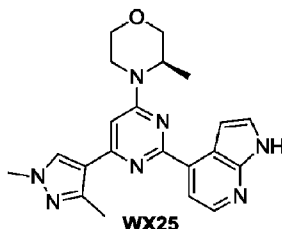
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX24

- 10 A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX24-1 (0.105 g, 188.28 μmol) en metanol (10.00 mL) se le añadió solución de hidróxido de sodio (2 M, 941.42 μL), que se agitó a 30 °C durante 15 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida a 45 °C para obtener una mezcla, que se disolvió con diclorometano (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/1, 12/1) para obtener el Compuesto WX24.

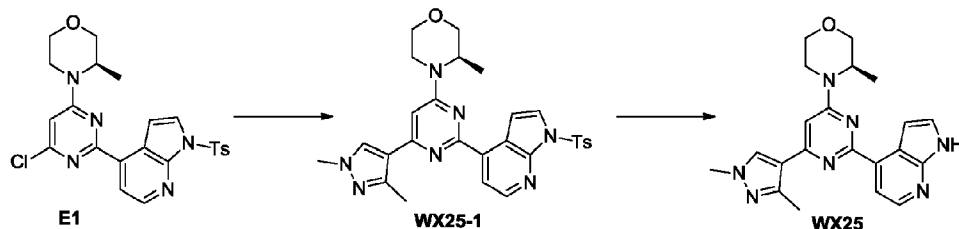
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.51 (br s, 3 H) 3.30 (br s, 1 H) 3.50-3.57 (m, 1 H) 3.68 (br d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 4.01 (br d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 4.20 (br d, *J* = 11.29 Hz, 1 H) 4.55 (br s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.22 (dd, *J* = 3.26, 2.01 Hz, 1 H) 7.56 (t, *J* = 2.89 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.75 (br s, 1 H).

MS m/z: 404.0 [M + H]⁺.

- 20 Ejemplo 25: Compuesto WX25



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX25-1

- 25 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23-1 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2/1, 1/2) para obtener el Compuesto WX25-1.

MS m/z: 544.1 [M + H]⁺

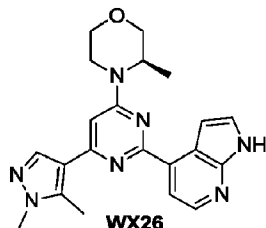
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX25

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX25.

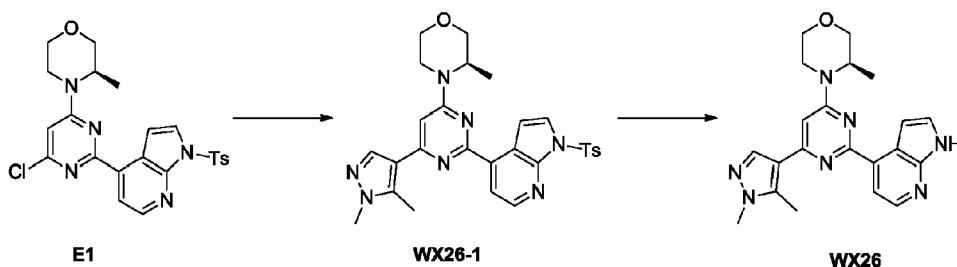
5 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 1 H) 3.49-3.58 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J = 11.29, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78-3.85 (m, 4 H) 4.01 (br d, $J = 8.28$ Hz, 1 H) 4.18 (br d, $J = 13.80$ Hz, 1 H) 4.60 (br s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.23 (dd, $J = 3.26, 2.01$ Hz, 1 H) 7.57 (t, $J = 2.89$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 11.75 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 26: Compuesto WX26



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX26-1

15 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23-1 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2/1, 1/2) para obtener el Compuesto WX26-1.

MS m/z : 544.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

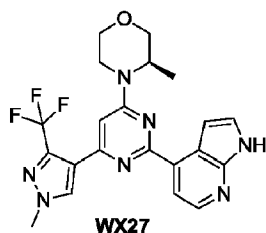
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX26

20 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100/1, 12/1) para obtener el Compuesto WX26.

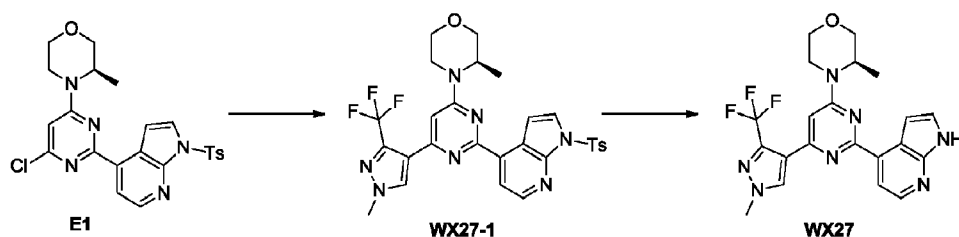
25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.22-3.28 (m, 1 H) 3.48-3.57 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J = 11.54, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78-3.84 (m, 4 H) 3.96-4.04 (m, 1 H) 4.21 (br d, $J = 12.55$ Hz, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.21 (dd, $J = 3.26, 2.01$ Hz, 1 H) 7.55-7.59 (m, 1 H) 7.98 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.33 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 11.76 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 27: Compuesto WX27



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX27-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23-1 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 4/1, 2/1) para obtener el Compuesto WX27-1.

MS m/z: 598.1 [M + H]⁺.

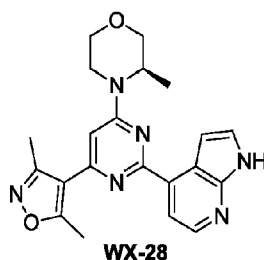
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX27

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100/1,20/1) para obtener el Compuesto WX27.

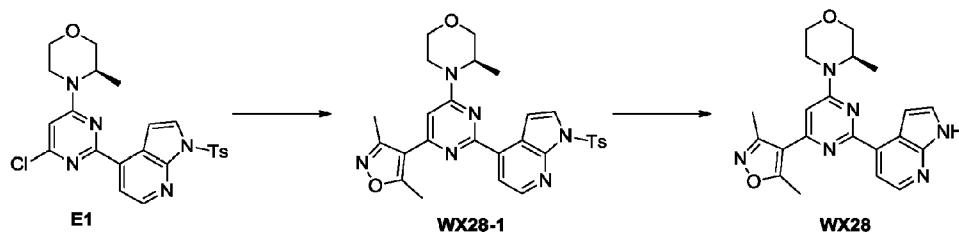
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (d, *J* = 6.76 Hz, 3 H) 3.25-3.30 (m, 1 H) 3.54 (td, *J* = 11.84, 3.14 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J* = 11.52, 2.76 Hz, 1 H) 3.82 (d, *J* = 11.28 Hz, 1 H) 3.98-4.06 (m, 4 H) 4.19 (br d, *J* = 11.52 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.22 (dd, *J* = 3.40, 1.88 Hz, 1 H) 7.55-7.59 (m, 1 H) 8.07 (d, *J* = 5.28 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J* = 5.04 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 11.77 (br s, 1 H).

MS m/z: 444.0 [M + H]⁺.

Ejemplo 28: Compuesto WX28



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX28-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23-1 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2/1,2/1) para obtener el Compuesto WX28-1.

MS m/z: 545.1 [M + H]⁺.

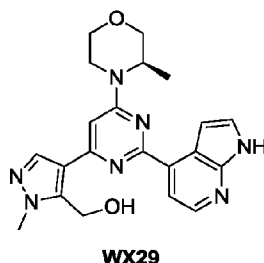
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX28

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX23 como en el Ejemplo 23 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol=100/1,9/1) para obtener el Compuesto WX28.

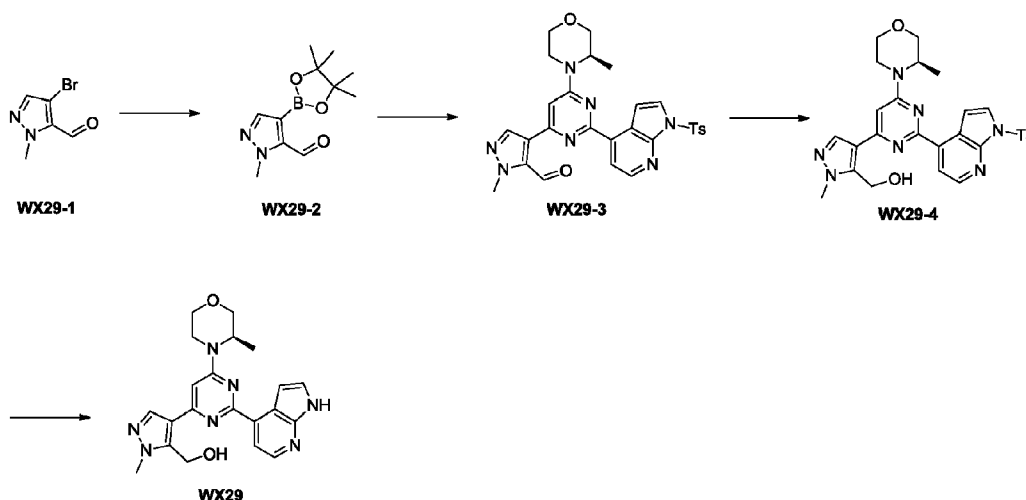
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (br d, $J = 6.28$ Hz, 3 H) 2.31-2.47 (m, 3 H) 2.70 (br s, 3 H) 3.56 (br t, $J = 11.16$ Hz, 1 H) 3.71 (br d, $J = 11.28$ Hz, 1 H) 3.79-3.89 (m, 1 H) 4.04 (br d, $J = 8.76$ Hz, 1 H) 4.27 (br d, $J = 10.56$ Hz, 1 H) 4.64 (br s, 1 H) 6.84 (br s, 1 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.60 (br s, 1 H) 8.02 (br s, 1 H) 8.36 (br s, 1 H) 11.82 (br s, 1 H).

MS m/z : 391.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo 29: Compuesto WX29



Esquema de síntesis:



Etapas 1: Síntesis del Compuesto WX29-2

- 10 A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX29-1 (0.3 g, 1.59 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadieron borato de bispinacol (90.16 mg, 464.91 μmol), complejo de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (64.81 mg, 79.36 μmol), y acetato de potasio (467.32 mg, 4.76 mmol), que se agitó a 100 °C en un instrumento de microondas durante 1 h. El sistema de reacción se enfrió y luego se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Después de la filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto,
- 15 que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 5/1) para obtener el Compuesto WX29-2.

MS m/z : 237.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 2: Síntesis del Compuesto WX29-3

- 20 A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto E1 (0.15 g, 309.94 μmol) en 1,4-dioxano (2.00 mL) se le añadieron WX29-2 (87.80 mg, 371.93 μmol), tris(dibencilacetona) dipaladio (28.38 mg, 30.99 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (35.87 mg, 61.99 μmol), fosfato de potasio (197.37 mg, 929.82 μmol), y agua (0.2 mL), que se agitó a 120 °C en un instrumento de microondas durante 20 min. El sistema de reacción se enfrió y luego se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto,
- 25 que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1, 1/2) para obtener el Compuesto WX29-3.

MS m/z : 558.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 3: Síntesis del Compuesto WX29-4

- 30 A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX29-3 (0.12 g, 215.20 μmol) en metanol (8.00 mL) se le añadió borohidruro de sodio (16.28 mg, 430.40 μmol), que se agitó a 30 °C durante 4 h. El sistema de reacción se

concentró a presión reducida a 45 °C para obtener una mezcla, que se disolvió con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el Compuesto bruto WX29-4.

MS m/z: 560.1 [M + H]⁺.

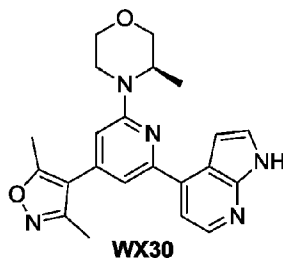
5 Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX29

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX29-4 (0.09 g, 150.60 µmol) en metanol (10.00 mL) se le añadió solución de hidróxido de sodio (2 M, 753.00 µL), que se agitó a 30 °C durante 15 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida a 45 °C para obtener una mezcla, que se disolvió con diclorometano (30 mL), se lavó con salmuera saturada (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/1, 15/1) para obtener el Compuesto WX29.

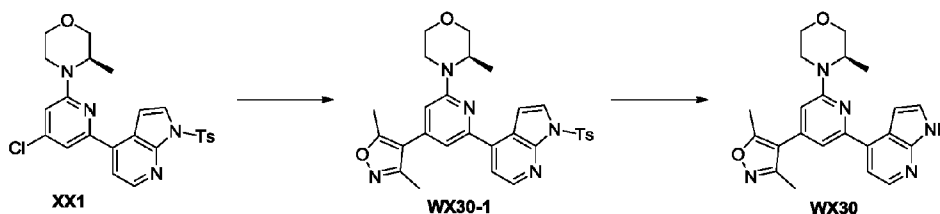
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (d, *J* = 6.52 Hz, 3 H) 3.26-3.30 (m, 1 H) 3.51-3.60 (m, 1 H) 3.71 (br d, *J* = 9.04 Hz, 1 H) 3.79-3.87 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.04 (br d, *J* = 8.04 Hz, 1 H) 4.24 (br d, *J* = 12.56 Hz, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 5.05 (br d, *J* = 4.52 Hz, 2 H) 5.61 (br s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.23 (br s, 1 H) 7.60 (t, *J* = 2.76 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J* = 4.76 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.36 (d, *J* = 5.04 Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H).

MS m/z: 406.0 [M + H]⁺.

Ejemplo 30: Compuesto WX30



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX30-1

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto XX1 (0.1 g, 207.05 µmol) en 1,4-dioxano (10.00 mL) se le añadieron éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-bórico (55.42 mg, 248.46 µmol), tris(dibencilacetona) dipaladio (18.96 mg, 20.70 µmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (23.96 mg, 41.41 µmol), fosfato potásico (131.85 mg, 621.14 µmol) y agua (0.2 mL), que se agitó a 120 °C en un microondas. instrumento durante 20 min. El sistema de reacción se enfrió y luego se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1, 1/1) para obtener el Compuesto

WX30-1.

MS m/z: 566.1 [M + Na]⁺.

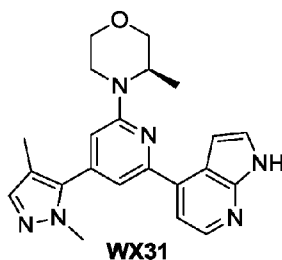
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX30

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX30-1 (0.06 g, 110.37 µmol) en metanol (10.00 mL) se le añadió solución de hidróxido de sodio (2 M, 551.84 µL), que se agitó a 40 °C durante 15 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida a 45 °C para obtener una mezcla, que se disolvió con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separó por filtración el desecante, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 40/1, 20/1) para obtener el Compuesto WX30.

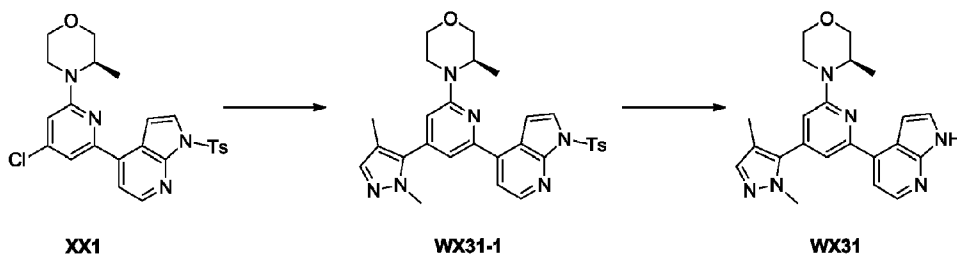
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.23 (d, $J = 6.53$ Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.52 (br s, 3 H) 3.20 (td, $J = 12.67$, 3.76 Hz, 1 H) 3.50-3.60 (m, 1 H) 3.66-3.73 (m, 1 H) 3.76-3.82 (m, 1 H) 4.00 (dd, $J = 11.04$, 3.01 Hz, 1 H) 4.10 (br d, $J = 11.29$ Hz, 1 H) 4.50 (br d, $J = 6.78$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (dd, $J = 3.39$, 1.88 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.55-7.60 (m, 2 H) 8.30 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H).

5 MS m/z: 390.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 31: Compuesto WX31



Esquema de síntesis:



10 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX31-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30-1 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX31-1.

MS m/z: 543.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

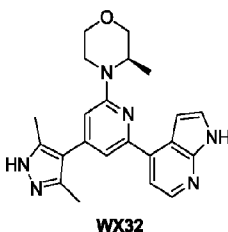
15 Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX31

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX31.

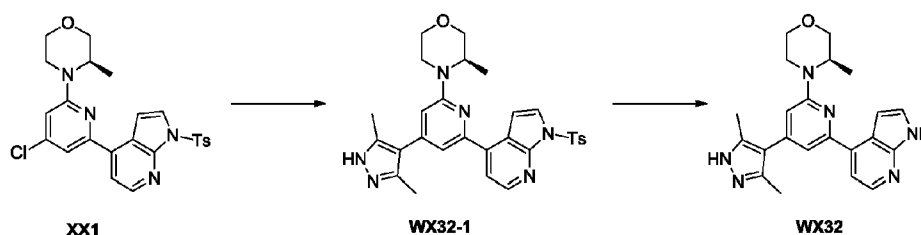
20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.24 (d, $J = 6.53$ Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.21 (td, $J = 12.61$, 3.64 Hz, 1 H) 3.55 (td, $J = 11.73$, 2.89 Hz, 1 H) 3.67-3.73 (m, 1 H) 3.76-3.81 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.97-4.02 (m, 1 H) 4.14 (br d, $J = 12.05$ Hz, 1 H) 4.50 (br d, $J = 6.27$ Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.93 (dd, $J = 3.39$, 1.88 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.56-7.60 (m, 2 H) 8.30 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H).

MS m/z: 389.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 32: Compuesto WX32



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX32-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30-1 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX32-1.

MS m/z: 543.1 [M + H]⁺.

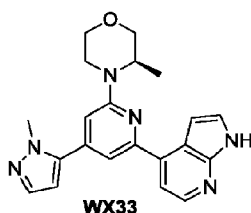
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX32

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX32.

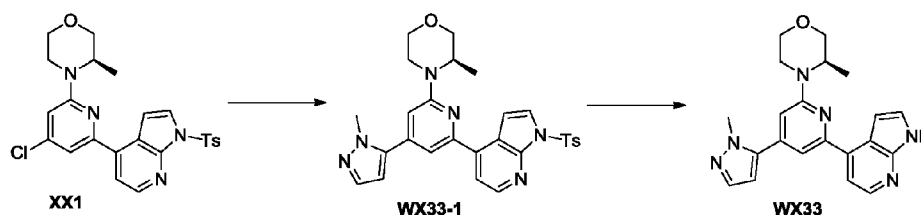
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 2.27-2.39 (m, 6 H) 3.18 (td, *J* = 12.61, 3.64 Hz, 1 H) 3.50-3.59 (m, 1 H) 3.65-3.73 (m, 1 H) 3.75-3.81 (m, 1 H) 3.95-4.03 (m, 1 H) 4.07 (br d, *J* = 11.54 Hz, 1 H) 4.47 (br d, *J* = 5.27 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.91 (dd, *J* = 3.39, 1.88 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 8.29 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.76 (br s, 1 H) 12.48 (br s, 1 H).

MS m/z: 389.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 33: Compuesto WX33



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX33-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30-1 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX33-1.

MS m/z: 529.1 [M + H]⁺.

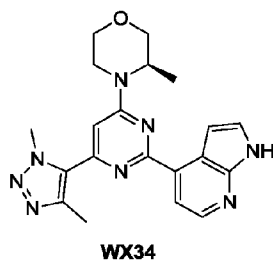
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX33

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30 como en el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 30/1, 10/1) para obtener el Compuesto WX33.

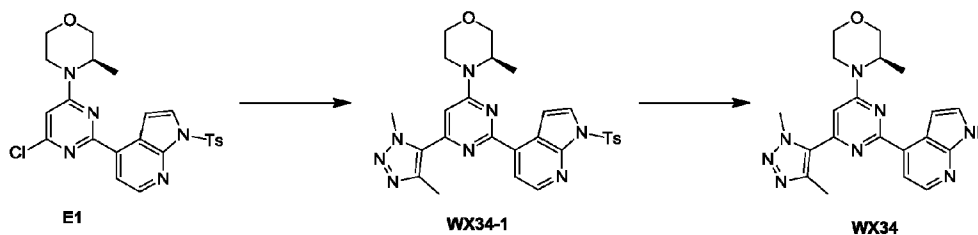
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 3.22 (td, *J* = 12.61, 3.64 Hz, 1 H) 3.55 (td, *J* = 11.73, 2.64 Hz, 1 H) 3.67-3.74 (m, 1 H) 3.76-3.81 (m, 1 H) 3.99 (s, 4 H) 4.11 (br d, *J* = 11.54 Hz, 1 H) 4.55 (br d, *J* = 7.03 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 6.89-7.01 (m, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.56-7.58 (m, 1 H) 7.60 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H)

MS m/z: 375.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 34



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX34-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 se usaron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX34-1.

MS-ESI m/z: 545.4 [M + H]⁺.

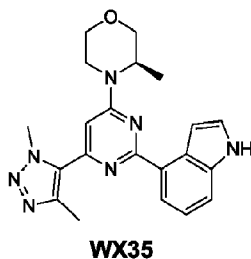
Etapa 2: Síntesis del Compuesto 34

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX34.

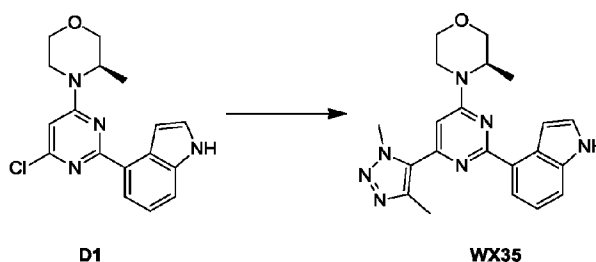
MS-ESI m/z: 391.1 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.37 (br d, *J* = 3.51 Hz, 1 H) 3.56 (td, *J* = 11.80, 2.76 Hz, 1 H) 3.71 (dd, *J* = 11.42, 2.89 Hz, 1 H) 3.79-3.89 (m, 1 H) 4.04 (dd, *J* = 11.17, 3.39 Hz, 1 H) 4.22-4.37 (m, 4 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.20 (dd, *J* = 3.39, 1.88 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J* = 3.01 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.85 (br s, 1 H).

Ejemplo 35



Esquema de síntesis:



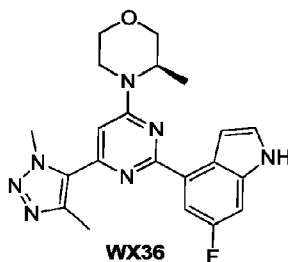
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX35

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX13 en la síntesis del Ejemplo 13 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX35.

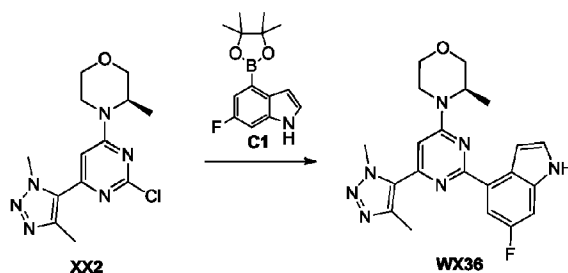
MS-ESI m/z: 390.3 [M + H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 (s, 3 H) 2.58 (br s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 3.73 (s, 1 H) 3.91 (br s, 2 H) 4.14 (br s, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 4.39 (br s, 3 H) 4.53 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 7.38 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.27 (br d, J = 7.53 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H)

Ejemplo 36



10 Esquema de síntesis:



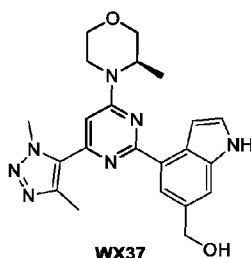
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX36

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX13 en la síntesis del Ejemplo 13 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX36.

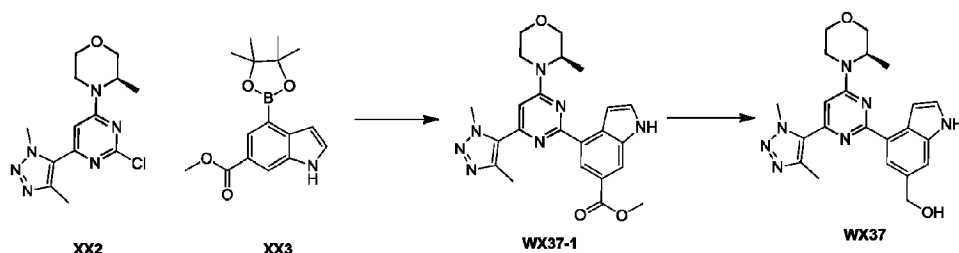
- 15 MS-ESI m/z: 408.1 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 3.36 (br d, J = 4.27 Hz, 1 H) 3.50-3.62 (m, 1 H) 3.67-3.74 (m, 1 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J = 10.92, 3.14 Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.29 (br d, J = 11.29 Hz, 1 H) 4.63 (br s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.36 (dd, J = 9.29, 2.01 Hz, 1 H) 7.48 (t, J = 2.64 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J = 11.29, 2.51 Hz, 1 H) 11.36 (br s, 1 H)

20 Ejemplo 37



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX37-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX13 en la síntesis del Ejemplo 13 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX37-1.

5 MS-ESI m/z: 411.3 [M + H]⁺.

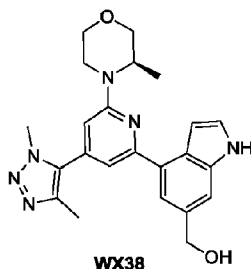
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX37

A 0 °C, a una solución del Compuesto WX37-1 (0.15 g, 335.20 µmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (25.44 mg, 670.41 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. A 0 °C, a la solución de reacción se le añadió sulfato de sodio anhidro, se inactivó con agua (1 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX37.

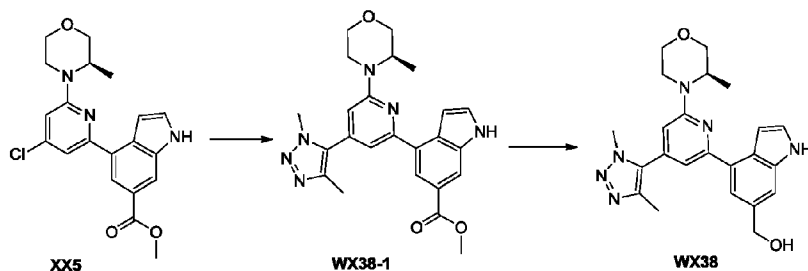
10 MS-ESI m/z: 420.3 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 1.34-1.34 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.39 (br s, 1 H) 3.56 (td, *J* = 11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.71 (dd, *J* = 11.54, 2.76 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J* = 11.54 Hz, 1 H) 4.04 (br dd, *J* = 11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.30 (br d, *J* = 12.80 Hz, 1 H) 4.65 (s, 3 H) 6.88 (s, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.43 (t, *J* = 2.64 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 11.23 (br s, 1 H).

Ejemplo 38



Esquema de síntesis:



20 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX38-1

A una solución del Compuesto XX5 (0.28 g, 725.68 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le añadieron 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (140.95 mg, 1.45 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (50.94 mg, 72.57 µmol) y acetato de tetrametilamonio (115.98 mg, 870.82 µmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 140 °C con calentamiento durante 4 h y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX38-1.

25 MS-ESI m/z: 447.3 [M + H]⁺.

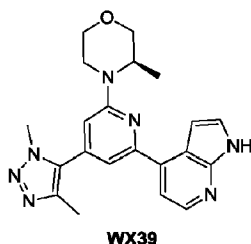
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX38

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX37 en la síntesis del Ejemplo WX37 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX38.

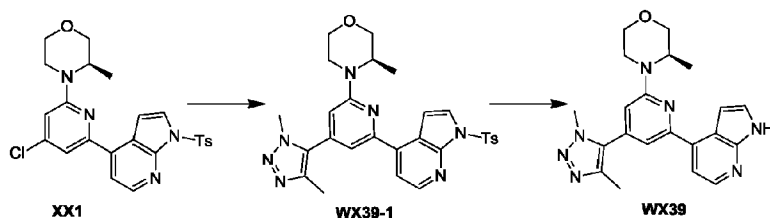
MS-ESI m/z: 419.3 [M + H]⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (br d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.16-3.23 (m, 1 H) 3.50-3.60 (m, 1 H) 3.67-3.73 (m, 1 H) 3.75-3.81 (m, 1 H) 4.00 (br d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 4.13 (br d, *J* = 11.80 Hz, 1 H) 4.50 (br d, *J* = 4.77 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J* = 5.52 Hz, 2 H) 5.13 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.88 (br s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.46 (d, *J* = 11.80 Hz, 2 H) 11.21 (br s, 1 H)

Ejemplo 39



10 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX39-1

15 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX38-1 en la síntesis del Ejemplo del compuesto intermedio WX38-1 se usaron para obtener el Compuesto WX39-1.

MS-ESI m/z: 544.4 [M + H]⁺.

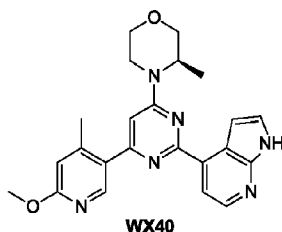
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX39

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX39.

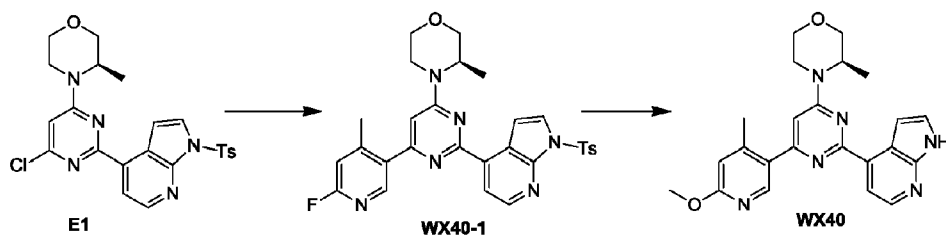
20 MS-ESI m/z: 390.1 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.18-3.26 (m, 1 H) 3.55 (td, *J* = 11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66-3.74 (m, 1 H) 3.76-3.82 (m, 1 H) 4.01 (dd, *J* = 11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.14 (br d, *J* = 10.79 Hz, 1 H) 4.51 (br d, *J* = 7.03 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.95 (dd, *J* = 3.51, 2.01 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.57-7.61 (m, 2 H) 8.31 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H)

25 Ejemplo 40



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX40-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo del compuesto intermedio WX15-1 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX40-1.

MS-ESI m/z: 559.1 [M + H]⁺.

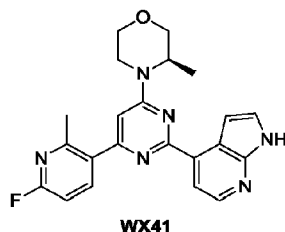
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX40

A una solución del Compuesto WX40-1 (0.095 g, 170.06 μmol) en metanol (15 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2 M (2 M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 15-20 °C durante 72 h y luego se diluyó con agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se hizo girar hasta sequedad para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX40.

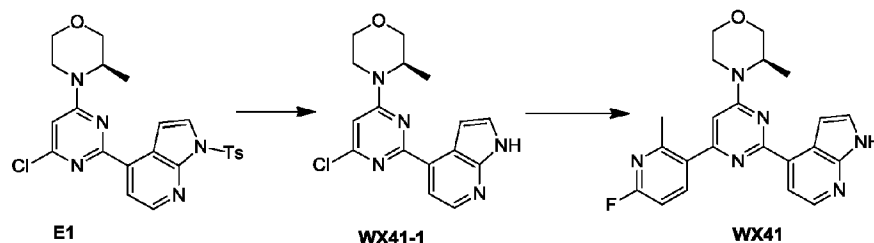
MS-ESI m/z: 417.0 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.53 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.26 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 3H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (td, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.44 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H)

Ejemplo 41



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX41-1

A una solución del Compuesto E1 (2 g, 4.13 mmol) en etanol (25 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2 M (10.33 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 15-20 °C durante 14 h y luego se calentó a 60 °C con agitación durante 5 h. La solución de reacción se ajustó a pH 6-7 con ácido clorhídrico 2 M, se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se hizo girar hasta sequedad para obtener el Compuesto bruto WX41-1.

MS-ESI m/z: 330.0 [M + H]⁺.

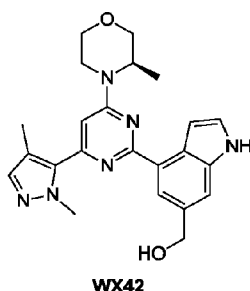
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX41

A una solución del Compuesto WX41-1 (0.06 g, 181.94 μ mol), ácido 2-fluoro-6-metilpiridin-5-bórico (42.28 mg, 272.91 μ mol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (14.72 mg, 12.74 μ mol) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 272.91 μ L), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 95 °C durante 5 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener WX41.

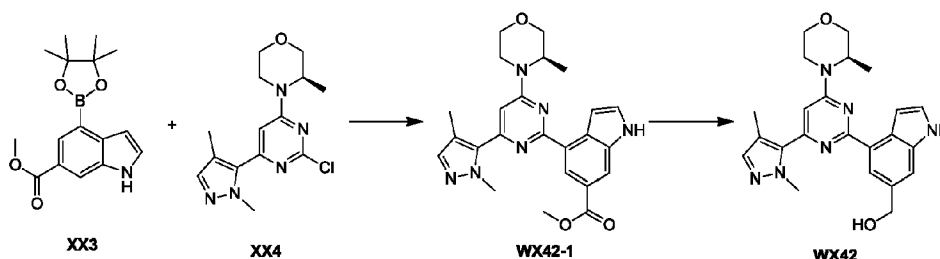
MS-ESI m/z: 405.2 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 10.24 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.27 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.45 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H)

Ejemplo WX42



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX42-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX37-1 en la síntesis del Ejemplo WX37 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX42-1:

A una solución del Compuesto XX4 (0.11 g, 357.40 μ mol), XX3 (161.44 mg, 536.10 μ mol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0.03 g, 25.96 μ mol) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (534.1 μ L), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 100 °C durante 5 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 20-55 %) para obtener compuesto WX42-1.

MS-ESI m/z: 447.1 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX42

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX37 en la síntesis del Ejemplo WX37 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX42:

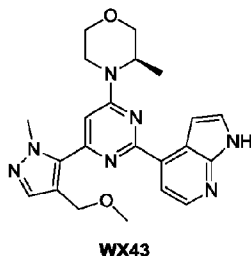
En condiciones de 0-5 °C, a una solución del Compuesto WX42-1 (0.13 g, 291.15 μ mol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0.05 g, 1.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y luego se calentó a 25 °C con agitación durante 2 h. A 0-5 °C, a la reacción se le añadieron sucesiva y lentamente, una gota de agua, dos gotas de hidróxido de sodio al 10 % y tres gotas de agua, que después se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 50-100 %) para obtener compuesto WX42.

MS-ESI m/z: 419.2 [M + H]⁺.

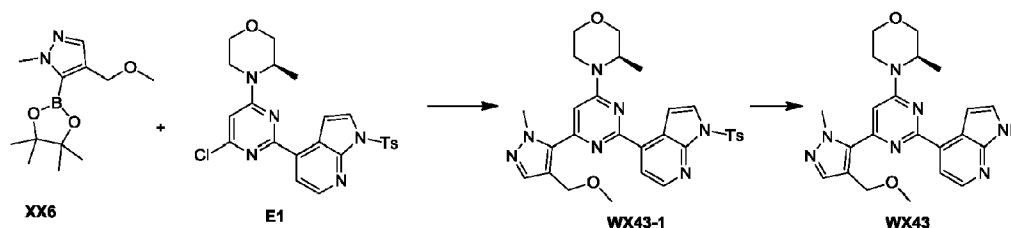
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.44 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.48 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.29 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11 ((m,

1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.43 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

Ejemplo 43



5 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX43-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener crudo WX43-1.

10 MS-ESI m/z : 574.4 $[M + H]^+$.

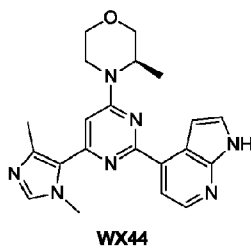
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX43

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX43.

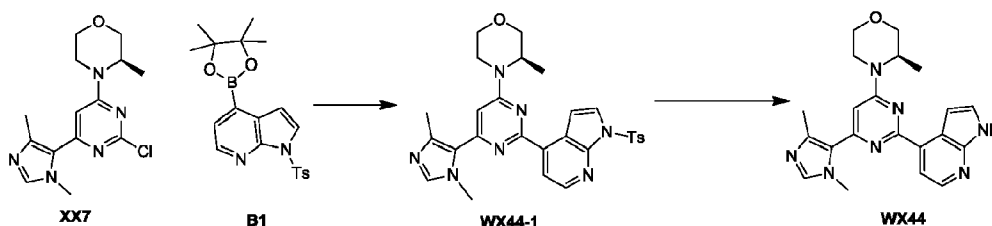
MS-ESI m/z : 420.1 $[M + H]^+$.

15 RMN de 1H (CLOROFORMO- d , 400 MHz): $\delta = 9.74$ (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.13 (dd, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 1.45 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 44



20 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX44-1

A una solución del Compuesto XX7 (0.05 g, 162.45 μmol), B1 (77.64 mg, 194.95 μmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (18.77 mg, 16.25 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 243.68 μL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 100 °C durante 14 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX44-1.

MS-ESI m/z: 544.4 [M + H]⁺.

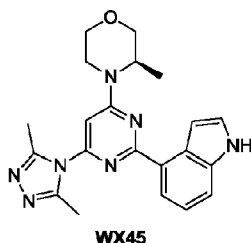
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX44

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX44.

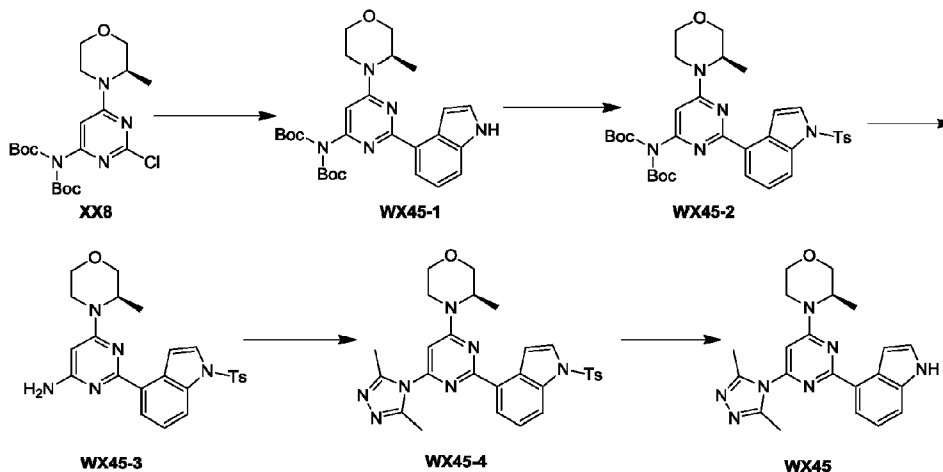
MS-ESI m/z: 390.3 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 9.09 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.51 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.44 (td, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.44 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 45



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX45-1

A una solución del Compuesto XX8 (1.6 g, 3.73 mmol), éster de pinacol del ácido indol-4-bórico (1.18 g, 4.85 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (183.28 mg, 261.13 μmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 5.6 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 95 °C durante 16 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX45-1.

MS-ESI m/z: 510.8 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX45-2

A 0-5 °C, a una solución del Compuesto WX45-1 (1.25 g, 2.45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (127.54 mg, 3.19 mmol, pureza: 60 %). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 10 min, a lo que se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (561.17 mg, 2.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 50 min, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron

y se lavaron sucesivamente con agua (30 mL x 2) y salmuera saturada (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el Compuesto WX45-2 bruto.

MS-ESI m/z: 664.5 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX45-3

- 5 A una solución del Compuesto WX45-2 (1.7 g, 2.56 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 h, se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 25-75 %) para obtener compuesto WX45-3.

MS-ESI m/z: 464.7 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX45-4

- 15 A una solución del Compuesto WX45-3 (0.3 g, 647.18 µmol), 2,5-dimetil-1,3,4-oxadiazol (190.47 mg, 1.94 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (3 mL) se le añadió ácido p-toluenosulfónico anhidro (111.45 mg, 647.18 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 200 °C con microondas durante 1.5 h. La solución de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica filtrada se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano: 0-10 %) para obtener compuesto WX45-4.

MS-ESI m/z: 544.4 [M + H]⁺.

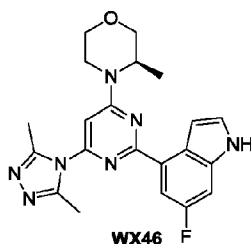
20 Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX45

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX45.

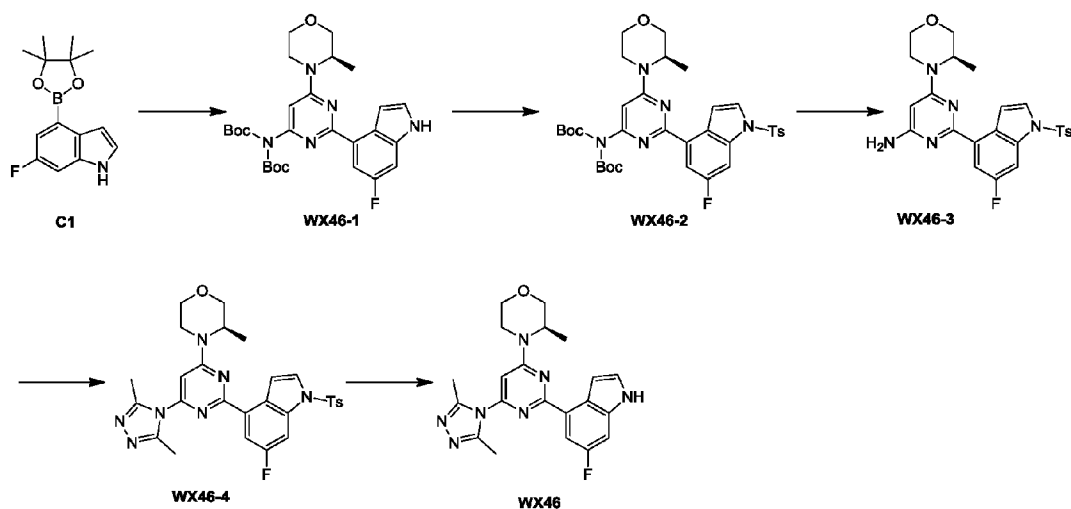
MS-ESI m/z: 390.3 [M + H]⁺.

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.60 (br s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.25 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.68 (td, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 6H), 1.45 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 46



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX46-1

A una solución del Compuesto C1 (1,3 g, 3.03 mmol), XX8 (830.95 mg, 3.18 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (148.92 mg, 212.17 μ mol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió a una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 4.55 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 85 °C durante 16 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX46-1.

MS-ESI m/z: 528.4 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX46-2

A 0-5 °C, a una solución del Compuesto WX46-1 (1.35 g, 2.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (133.06 mg, 3.33 mmol, 60 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 10 min, a lo que se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (585.40 mg, 3.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua (30 mL x 2) y salmuera saturada (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el Compuesto bruto WX46-2.

MS-ESI m/z: 682.5 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX46-3

A una solución del Compuesto WX46-2 (1.75 g, 2.56 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h, se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX46-3.

MS-ESI m/z: 482.3 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX46-4

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX46-4.

MS-ESI m/z: 562.4 [M + H]⁺.

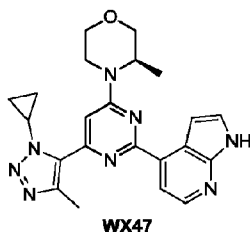
Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX46

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX46.

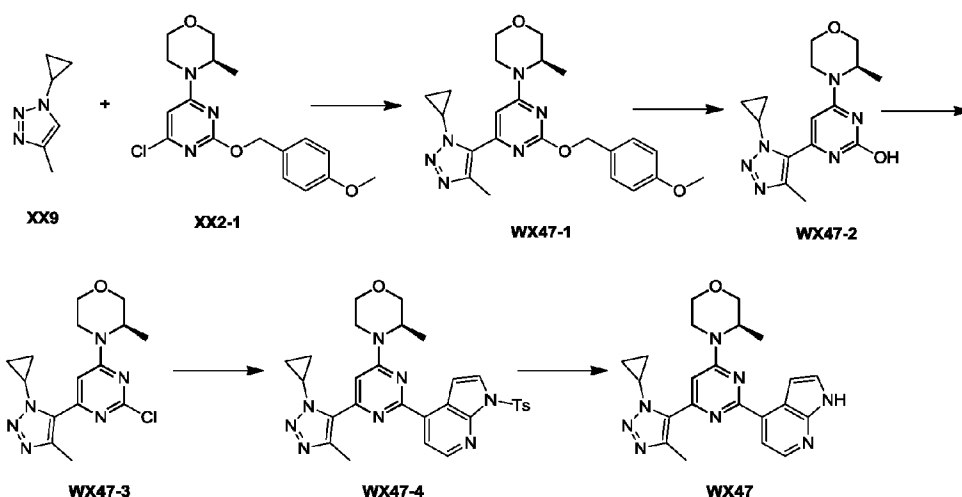
MS-ESI m/z: 408.2 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8.27-8.59 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.17 (br d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.61 (td, *J* = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.37 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 47



Esquema de síntesis:



5 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX47-1

A una solución del Compuesto XX9 (0.3 g, 857.61 μmol), XX2-1 (126.74 mg, 1.03 mmol), carbonato de potasio (237.05 mg, 1.72 mmol), triclorohexilfosfina (126.74 mg, 1.03 mmol) y ácido trimetilacético (17.52 mg, 171.52 μmol) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se le añadió acetato de paladio (19.25 mg, 85.76 μmol). La reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó a 130-150 °C durante 18 h. La solución de reacción se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX47-1.

MS-ESI m/z: 437.4 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX47-2

A una solución del Compuesto WX47-1 (0.45 g, 1.03 mmol) en etanol (25 mL) se le añadió Pd/C (0.1 g, 1.03 mmol, pureza: 10 %). La reacción se purgó con hidrógeno varias veces y se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a 30 °C. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener el Compuesto bruto WX47-2.

MS-ESI m/z: 317.2 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX47-3

Al disolvente de oxiclورو de fósforo (11.75 g, 76.63 mmol) se le añadió WX47-2 (0.33 g, 1.04 mmol) y la reacción se calentó a 30 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La solución de reacción se concentró y luego se diluyó con diclorometano (50 mL). La fase orgánica se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (30 mL x 8). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto WX47-3.

MS-ESI m/z: 335.2 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX47-4

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15-1 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX47-4.

MS-ESI m/z: 571.4 [M + H]⁺.

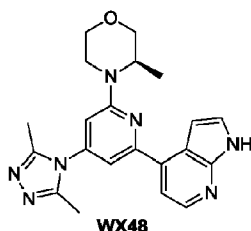
Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX47

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX47.

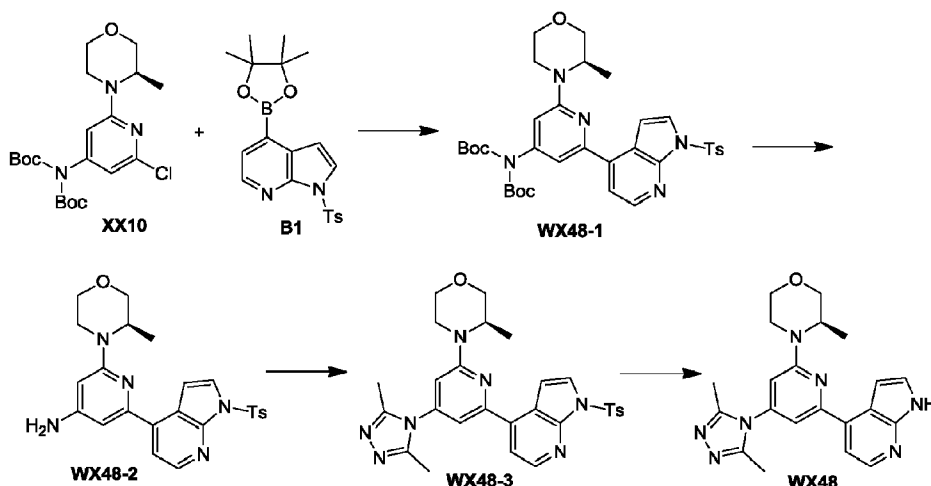
MS-ESI m/z: 417.3 [M + H]⁺.

5 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.41 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.25 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.70 (td, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.04-1.14 ppm (m, 2H).

Ejemplo 48



10 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX48-1

15 A una solución del Compuesto XX10 (1.6 g, 3.74 mmol), B1 (2.23 g, 5.61 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (18.77 mg, 16.25 μmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (2 M, 4.67 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 100 °C durante 20 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX48-1.

MS-ESI m/z: 664.5 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX48-2

20 A una solución del Compuesto WX48-1 (2 g, 3.01 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 35 min, se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX48-2.

MS-ESI m/z: 464.7 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX48-3

30 A una solución del Compuesto WX48-2 (0.3 g, 647.18 μmol), 2,5-dimetil-1,3,4-oxadiazol (1240.00 mg, 2.45 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (2 mL) se le añadió ácido p-toluenosulfónico anhidro (111.44 mg, 647.18 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 200 °C con microondas durante 1.5 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX48-3.

MS-ESI m/z: 544.1 [M + H]⁺.

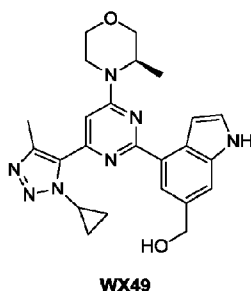
Etapla 4: Síntesis del Compuesto WX48

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX15 en la síntesis del Ejemplo 15 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX48.

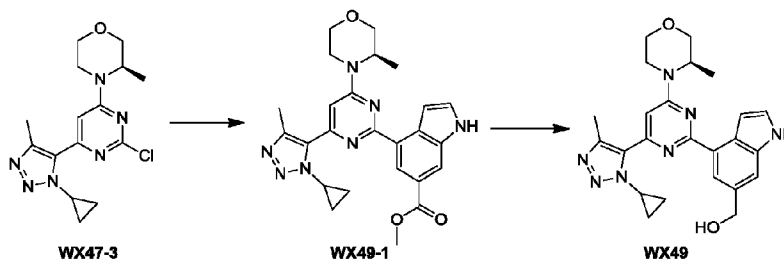
5 MS-ESI m/z: 390.3 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 9.75 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04-4.21 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.39 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H)

10 Ejemplo 49



Esquema de síntesis:



Etapla 1: Síntesis del Compuesto WX49-1

15 A una solución del Compuesto WX47-3 (0.1 g, 298.68 μmol), XX3(125.93 mg, 418.16 μmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (24.16 mg, 20.91 μmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 448.02 μL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 90 °C durante 16 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX49-1.

20 MS-ESI m/z: 474.4 [M + H]⁺.

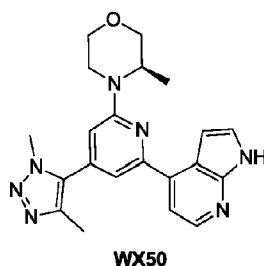
Etapla 2: Síntesis del Compuesto WX49

25 En condiciones de 0-5 °C, a una solución del Compuesto WX49-1 (0.06 g, 126.71 μmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (0.05 g, 1.32 mmol). La reacción se calentó a 30 °C con agitación durante 3 h. A 0-5°C, a la reacción se le añadieron sucesiva y lentamente una gota de agua, dos gotas de hidróxido sódico al 10 % y tres gotas de agua, que después se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna para obtener el Compuesto WX49.

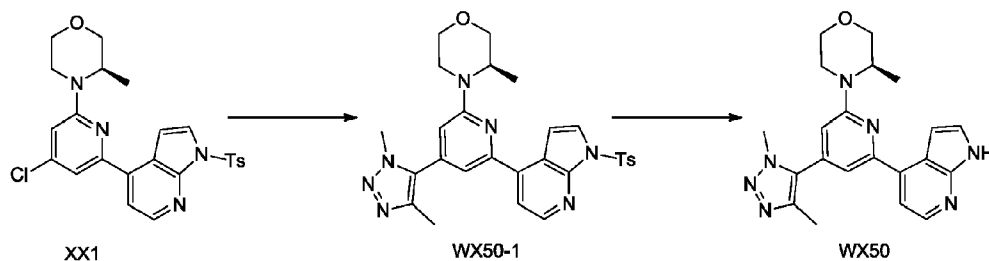
MS-ESI m/z: 446.1 [M + H]⁺.

30 RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8.43 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.50 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 11,4, 3.6 Hz, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.45 (td, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.02-1.11 ppm (m, 2H).

Ejemplo 50



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX50-1

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30-1 como para el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para obtener WX50-1.

MS-ESI: 544.4 [M + H]⁺

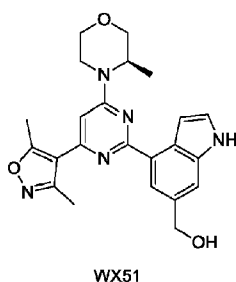
Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX50

- 10 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX30 como para el Ejemplo 30 se usaron para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (diclorometano: metanol=30/1,10/1) para obtener el Compuesto WX50.

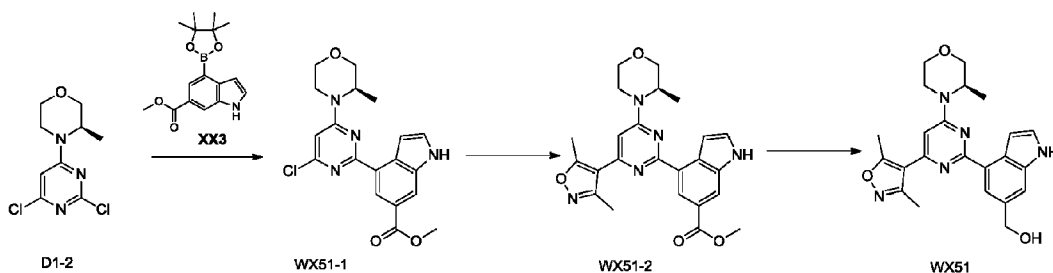
MS-ESI: 390.1 [M + H]⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.22 (td, *J* = 12.67, 4.02 Hz, 1 H) 3.37-3.42 (m, 1 H) 3.55 (td, *J* = 11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66-3.73 (m, 1 H) 3.76-3.83 (m, 1 H) 4.01 (dd, *J* = 11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.14 (br d, *J* = 10.79 Hz, 1 H) 4.51 (br d, *J* = 7.03 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.95 (dd, *J* = 3.51, 2.01 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.57-7.61 (m, 2 H) 8.31 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H)

Ejemplo 51



- 20 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX51-1

A una solución del Compuesto D1-2 (4.51 g, 18.18 mmol), XX3 (4.96 g, 16.47 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (893.11 mg, 1.27 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (27.27 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C con calentamiento durante 15 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 15-35 %) para obtener WX51-1.

MS-ESI: 386.9 [M + H]⁺

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX51-2

A temperatura ambiente, a una solución del Compuesto WX51-1 (0.21 g, 542.87 μmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadieron éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoaxazol-4-bórico (181.65 mg, 814.31 μmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (62.73 mg, 54.29 μmol), carbonato de sodio (2 M, 814.31 μL), que se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 33 % ~ 50 %) para obtener el Compuesto WX51-2.

MS-ESI: 448.3 [M + H]⁺

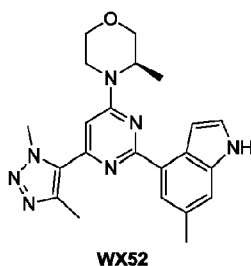
Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX51

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX37 en la síntesis del Ejemplo WX37 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX50.

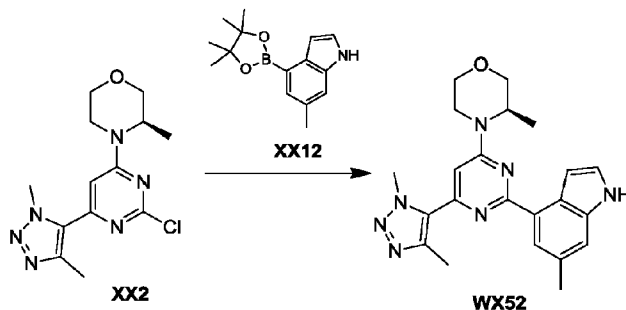
MS-ESI m/z: 420.1 [M + H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.24-3.30 (m, 1 H) 3.51-3.61 (m, 1 H) 3.67-3.74 (m, 1 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 4.03 (br d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 4.26 (br d, *J* = 13.05 Hz, 1 H) 4.58-4.63 (m, 1 H) 4.65 (d, *J* = 5.77 Hz, 2 H) 5.16 (t, *J* = 5.77 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.25 (br s, 1 H) 7.41 (t, *J* = 2.64 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 8.09 (d, *J* = 1.25 Hz, 1 H) 11.20 (br s, 1 H)

Ejemplo 52



Esquema de síntesis:



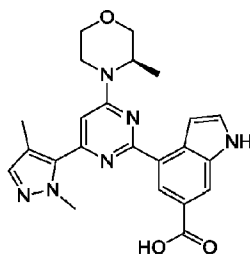
Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX52

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX13 en la síntesis del Ejemplo 13 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX52.

MS-ESI m/z: 404.21 [M + H]⁺.

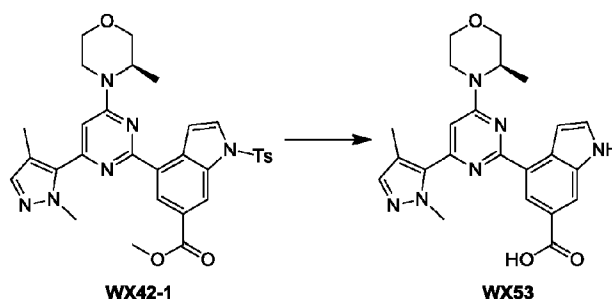
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 8.15 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 3.0, 11.9 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 4.0, 12.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

5 Ejemplo 53



WX53

Esquema de síntesis:



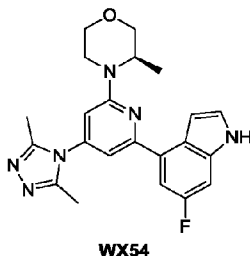
Etapas 1: Síntesis del Compuesto WX53

- 10 A una solución del Compuesto WX42-1 (100 mg, 166.48 μmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0.25 mL). La mezcla de reacción se agitó calentando a 80 °C durante 1.5 h, luego se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico y luego se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto bruto, que se separó con HPLC previa (condición neutra) para obtener el Compuesto 2.

- 15 MS-ESI m/z : 433.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

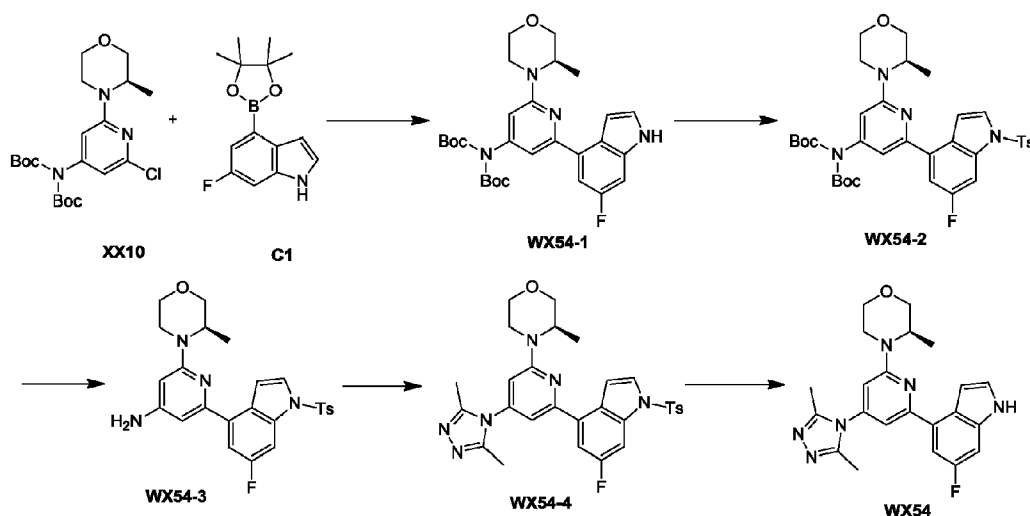
RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.65 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.29 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 54



WX54

Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX54-1

A una solución del Compuesto XX10 (0.35 g, 817.91 μmol), C1 (256.27 mg, 981.49 μmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio ((66.16 mg, 57.25 μmol) de 1,4-dioxano (8 mL)) se le añadió a una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2 M, 1.02 mL), que se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó calentando a 90 °C durante 36 h y luego se filtró. La solución se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 15-45 %) para obtener compuesto WX54-1.

MS-ESI m/z : 527.4 $[M + H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX54-2

A 0-5 °C, a una solución del Compuesto WX54-1 (0.43 g, 816.56 μmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (37.56 mg, 939.05 μmol , pureza: 60 %). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 15 min, a lo que se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (186.81 mg, 979.87 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h, se inactivó con agua (40 mL) a 0-5 °C y se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener WX54-2.

MS-ESI m/z : 681.5 $[M + H]^+$.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX54-3

A la solución del compuesto WX54-2 (0.56 g, 822.58 μmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (4 M, 4.67 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 36 h, se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se separó con cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 25-50 %) para obtener compuesto WX54-3.

MS-ESI m/z : 481.3 $[M + H]^+$.

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX54-4

A una solución del Compuesto WX54-3 (0.12 g, 249.71 μmol), 2,5-dimetil-1,3,4-oxadiazol (97.99 mg, 998.85 μmol) en 1-metil-2-pirrolidona (2 mL) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico anhidro (43.00 mg, 249.71 μmol), que se agitó a 220 °C con microondas durante 1.5 h. La solución de reacción se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano: 2-8 %) para obtener compuesto WX54-4.

MS-ESI m/z : 561.4 $[M + H]^+$.

Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX54

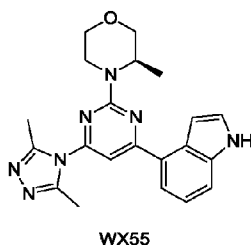
A una solución del Compuesto WX54-4 (0.05 g, 89.18 μmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2 M (2 M, 3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (25 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica filtrada se concentró para obtener el producto bruto, que se separó mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano: 10:1) para obtener el Compuesto WX54.

MS-ESI m/z: 407.2 [M + H]⁺

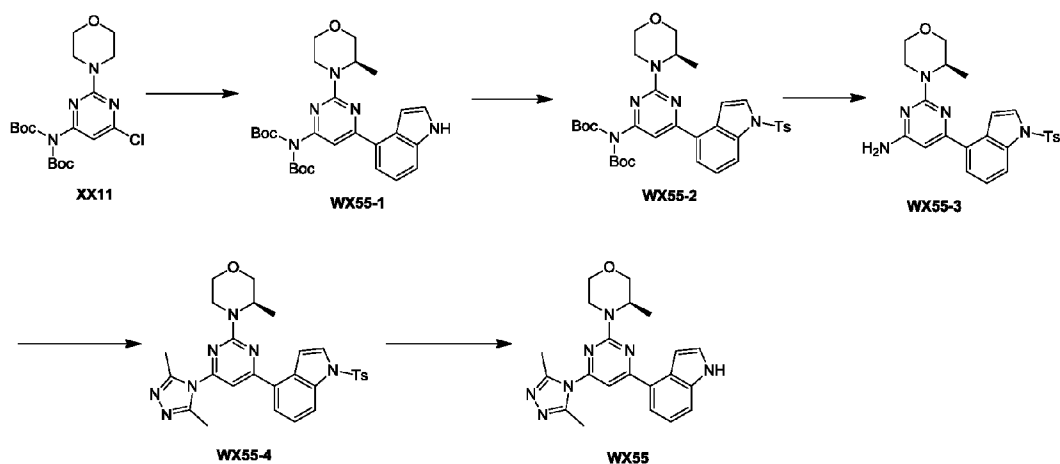
RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8.50 (br s, 1H), 7.32 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.30 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.60 (td, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.29 (td, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.30 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

5

Ejemplo 55



Esquema de síntesis:



10 Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX55-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-1 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX55-1.

MS-ESI m/z: 510.4 [M + H]⁺

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX55-2

15 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-2 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX55-2.

MS-ESI m/z: 664.5 [M + H]⁺

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX55-3

20 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-3 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX55-3.

MS-ESI m/z: 464.3 [M + H]⁺

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX55-4

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-3 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX55-4.

25 MS-ESI m/z: 544.4 [M + H]⁺

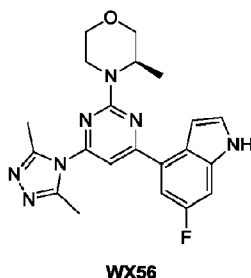
Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX55

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX55.

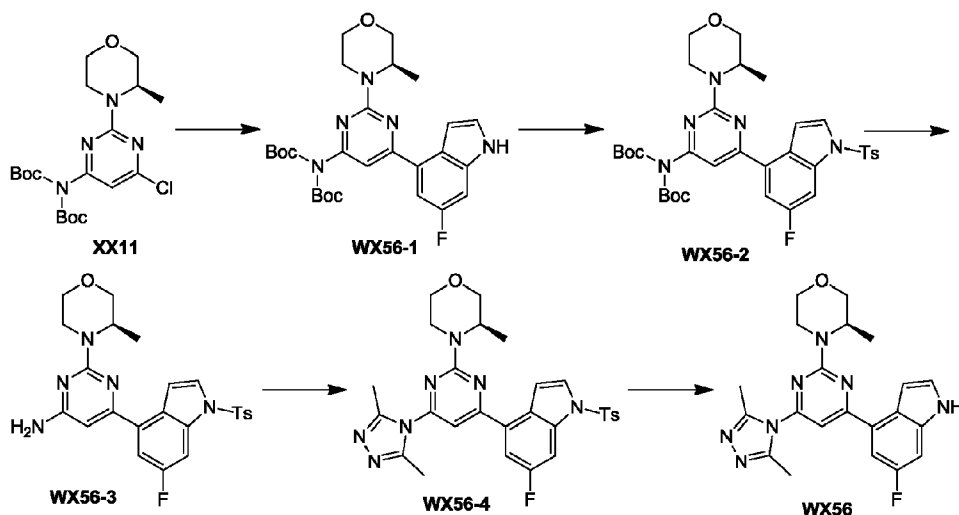
MS-ESI m/z: 390.2 [M + H]⁺

- 5 RMN de ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8.80 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.54 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 1.44 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H)

Ejemplo 56



10 Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX56-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-1 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX56-1.

- 15 MS-ESI m/z: 528.4 [M + H]⁺

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX56-2

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-2 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX56-2.

MS-ESI m/z: 682.5 [M + H]⁺

- 20 Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX56-3

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-3 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX56-3.

MS-ESI m/z: 482.6 [M + H]⁺

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX56-4

- 25 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-3 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX56-4.

MS-ESI m/z: 562.3 [M + H]⁺

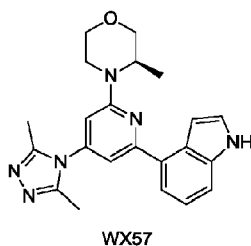
Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX56

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX56.

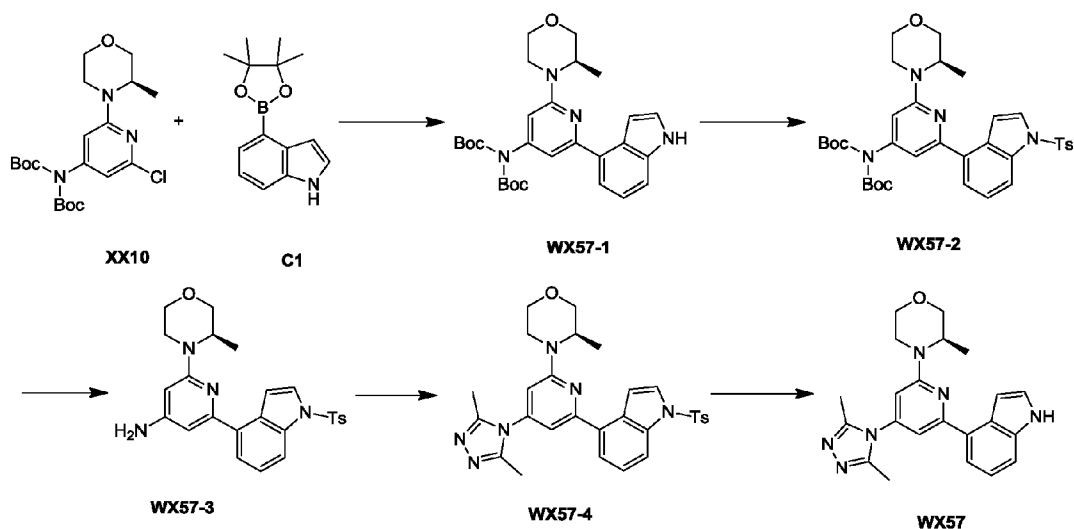
5 MS-ESI m/z: 407.9 [M + H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.47 (br s, 1H), 7.48 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.08 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.64 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 1.44 (br d, J = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo 57



Esquema de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del Compuesto WX57-1

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-1 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX57-1.

MS-ESI m/z: 509.4 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del Compuesto WX57-2

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-2 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX57-2.

MS-ESI m/z: 663.5 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del Compuesto WX57-3

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-3 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX57-3.

MS-ESI m/z: 463.3 [M + H]⁺

Etapa 4: Síntesis del Compuesto WX57-4

Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54-4 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX57-4.

MS-ESI m/z: 542.9 [M + H]⁺

Etapa 5: Síntesis del Compuesto WX57

- 5 Excepto porque se utilizaron las materias primas correspondientes, los procedimientos idénticos a los utilizados para el Compuesto WX54 en la síntesis del Ejemplo 54 fueron utilizados para obtener el Compuesto WX57.

MS-ESI m/z: 389.0 [M + H]⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.38 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 2.41 (s, 6 H) 3.37 (td, *J* = 12.67, 4.02 Hz, 1 H) 3.68 (td, *J* = 11.86, 3.14 Hz, 1 H) 3.80-3.89 (m, 2 H) 4.05-4.15 (m, 2 H) 4.39 (br d, *J* = 6.78 Hz, 1 H) 6.28 (d, *J* = 1.25 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J* = 1.00 Hz, 1 H) 7.01 (br s, 1 H) 7.28-7.33 (m, 1 H) 7.36 (t, *J* = 2.89 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J* = 7.28 Hz, 1 H) 8.69 (br s, 1 H)

Ejemplo experimental 1: evaluación *in vitro*

Se determinaron valores de IC₅₀ para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos probados sobre la quinasa ATR humana.

- 15 Se incubó ATR/ATRIP(h) en tampón de ensayo que contenía GST-cMyc-p53 50 nM y Mg/ATP (de acuerdo con la concentración requerida). La reacción se inició añadiendo una mezcla de Mg/ATP. Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de parada que contenía EDTA para terminar la reacción. Finalmente, se agregaron tampón de detección que contenía anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con d² y anticuerpo anti-fosfo Ser15 marcado con europio contra p⁵³ fosforilado. Luego se leyó la placa en modo de
20 fluorescencia de resolución temporal y se realizó una resolución temporal homogénea.

La señal de fluorescencia (HTRF) se determinó de acuerdo con la fórmula $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$.

Los datos de IC₅₀ se analizaron utilizando XLFit versión 5.3 (ID Business Solutions). Se utilizó un análisis de regresión no lineal para ajustar la curva sigmoidea de respuesta a la dosis (pendiente variable). Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 1.

25 Tabla 1: Resultados de las pruebas de detección *in vitro* de los presentes compuestos

Compuesto	IC ₅₀ promedio de ATR (nM)	Compuesto	IC ₅₀ promedio de ATR (nM)
WX01	119	WX30	35
WX02	72	WX31	39
WX03	72	WX32	35
WX04	91	WX33	198
WX05	53	WX34	69
WX06	245	WX35	19
WX07	75	WX36	14
WX08	126	WX37	16
WX09	369	WX38	78
WX10	80	WX39	42
WX11	191	WX40	15
WX12	41	WX41	78
WX13	24	WX42	29
WX14	50	WX43	65
WX15	159	WX44	65
WX16	97	WX45	69
WX17	12	WX46	31
WX18	83	WX47	64
WX19	81	WX48	105

Compuesto	IC ₅₀ promedio de ATR (nM)	Compuesto	IC ₅₀ promedio de ATR (nM)
WX20	69	WX49	26
WX21	27	WX50	42
WX22	65	WX51	32
WX23	115	WX52	20
WX24	18	WX53	83
WX25	92	WX54	27
WX26	123	WX55	20
WX27	123	WX56	46
WX28	47	WX57	28
WX29	96		

Conclusión: Los presentes compuestos tienen buena actividad inhibidora contra ATR.

Ejemplo experimental 2: prueba de viabilidad celular *in vitro*

En este experimento, se investigó el efecto inhibidor de los compuestos sobre la proliferación celular probando la influencia sobre la viabilidad celular *in vitro* en la línea celular tumoral LoVo.

Prueba de viabilidad celular de luminiscencia CellTiter-Glo

Los siguientes protocolos se realizaron de acuerdo con las instrucciones del kit de prueba de viabilidad celular de luminiscencia Promega CellTiter-Glo (Promega-G7573).

- (1) Descongelar el tampón de CellTiter-Glo y dejar que se aclimate a temperatura ambiente.
- (2) Permitir que el sustrato de CellTiter-Glo se aclimate a la temperatura ambiente.
- (3) Agregar tampón de CellTiter-Glo a una botella de sustrato de CellTiter-Glo para disolver el sustrato y preparar la solución de trabajo de CellTiter-Glo.
- (4) Agitar lentamente con agitación tipo vórtice hasta su total disolución.
- (5) Retirar la placa de cultivo celular y equilibrarla a temperatura ambiente durante 30 min.
- (6) Agregar 50 µL (equivalente a la mitad del volumen de medio de cultivo celular en cada pocillo) de solución de trabajo de CellTiter-Glo a cada pocillo, envolviendo la placa celular con papel de aluminio para protegerla de la luz.
- (7) Agitar la placa de cultivo en un agitador orbital durante 2 minutos para inducir la lisis celular.
- (8) Colocar la placa de cultivo a temperatura ambiente durante 10 min para estabilizar la señal de luminiscencia.
- (9) Detección de la señal de luminiscencia en el lector de placas SpectraMax i3x de Molecular Devices.

Análisis de los datos

Se usó la siguiente fórmula para calcular la tasa de inhibición del compuesto de prueba (tasa de inhibición, IR): IR

$$(\%) = (1 - (\text{Compuesto RLU} - \text{control del blanco de RLU}) / (\text{control del vehículo de RLU} - \text{control del blanco de RLU})) * 100 \%$$

Las tasas de inhibición de diferentes concentraciones de compuestos se calcularon en Excel y se utilizó el software GraphPad Prism para hacer la curva de inhibición y calcular los parámetros relevantes, incluida la tasa de inhibición mínima, la tasa de inhibición máxima y la IC₅₀.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la inhibición de la proliferación de células LoVo *in vitro*

	AZD6738	WX15	WX42	WX45	WX46	WX47
IC ₅₀ (µM)	0.82	0.41	0.51	0.75	0.35	0.76

Conclusión: Los presentes compuestos tienen un buen efecto inhibidor sobre las células tumorales LoVo con mutaciones en la vía de señalización de ATM.

Ejemplo experimental 3: Estudio sobre las propiedades farmacocinéticas *in vivo*

Muestras de prueba: Basándose en los experimentos anteriores, se seleccionaron algunos de los compuestos altamente activos con estructuras representativas para experimentos posteriores.

Método experimental: El propósito de este estudio fue determinar los parámetros farmacocinéticos de los compuestos y calcular la biodisponibilidad oral en ratones hembra Balb/c desnudos.

En el proyecto participaron 6 ratones hembra Balb/c desnudos. A 3 ratones se les administró por vía intravenosa una dosis de 1 mg/kg, y se recogieron muestras de plasma a las 0 h (antes de la administración) y 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración, a otros 3 ratones se les administró sonda oral a una dosis de 10 mg/kg o 25 mg/kg, y se recogieron muestras de plasma a las 0 h (antes de la dosificación) y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 h después de la administración. Luego se realizó un análisis por LC/MS/MS para las muestras recolectadas y se recopilaron los datos. Los datos de los análisis recopilados se calcularon para los parámetros farmacocinéticos relevantes con el software Phoenix WinNonlin 6.2.1.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 3.1 y la Tabla 3.2.

3.1 Resultados de la administración intravenosa

	WX15 (1 mg/kg)	WX34 (1 mg/kg IV)	WX42 (1 mg/kg IV)	WX45 (1 mg/kg IV)
C ₀ (nM)	1962	1260	1955	1579
Cl (mL/min/kg)	47.0	53.9	34.3	48.3
V _{dss} (L/kg)	2.21	3.72	2.21	2.59
T _{1/2} (h)	0.78	1.22	2.57	0.99
AUC _{0-t} (nM.h)	905	787	1087	880

3.2 Resultados de la administración oral

	WX15 (10 mg/kg)	WX34 (10 mg/kg)	WX42 (10 mg/kg)	WX45 (10 mg/kg)	WX46 (25 mg/kg)
C _{máx.} (nM)	4560	2863	6500	7717	10600
T _{1/2} (h)	1.23	1.16	2.2	1.69	0.892
AUC _{0-t} (nM.h)	8747	5681	14983	10911	26206
F (%)	96.0	71.7	129.0	123.0	-

Nota: "-" indica que no se realizó ninguna prueba relevante; C₀ (nM) es la concentración del fármaco a 0 min *in vivo*; Cl (mL/min/kg) es la tasa de eliminación del fármaco *in vivo*; V_{dss} (L/kg) es el volumen de distribución del fármaco *in vivo*; T_{1/2} (h) es la vida media; AUC_{0-t} (nM.h) es la exposición al fármaco *in vivo*; C_{máx.} (nM) es la concentración más alta de fármaco *in vivo*.

Conclusión: Los presentes compuestos tienen buena absorción y exposición a la administración oral y son adecuados para la administración oral.

Ejemplo experimental 4: Estudio de la eficacia *in vivo* en el modelo CDX LoVo de cáncer colorrectal

Objetivo:

LoVo es una línea celular tumoral de adenocarcinoma colorrectal con mutación MRE11A (MRE11A es un componente clave de la vía de señalización de ATM de reparación de roturas de doble cadena del ADN), que es sensible al inhibidor de ATR. En este experimento, se utilizó el modelo CDX LoVo de cáncer colorrectal para verificar el efecto inhibidor del inhibidor de ATR como monoterapia en tumores con defectos en la vía de señalización de ATM.

Procedimientos:

1. Animales de laboratorio

Especie: ratón
Cepa: Ratones desnudos BALB/c
Proveedor: Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.
Semanas y peso: 6-8 semanas, peso 18-22 g
Género: hembra

2. Cultivo de células

Células LoVo de cáncer colorrectal humano (ECACC, Catálogo: 87060101), cultivo monocapa *in vitro*, condiciones de cultivo: medio F-12 de Ham con suero fetal bovino al 10 %, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina y glutamina 2 mM, 37 °C, cultivo con 5 % de CO₂. El pase general con digestión con tripsina-EDTA se realizó dos veces por semana. Cuando la saturación celular fue del 80 %-90 %, las células se recogieron, se contaron e inocularon. Se

inocularon por vía subcutánea 0.1 mL (10×10^6) de células LoVo en la parte posterior derecha de cada ratón desnudo. Cuando el volumen medio del tumor alcanzó los 173 mm³, se inició el agrupamiento y la administración.

3. Preparación y dosis de sustancias de prueba.

1) Compuesto WX15

- 5 Se pesaron 25.51 mg de WX15 y se disolvieron en 0.500 mL de DMSO, a los que se les agregó 2.000 mL de propilenglicol y 2.500 mL de agua desionizada, se agitó con vórtice para una mezcla homogénea, se ajustó a pH = 6.0 para obtener una solución transparente. Los procesos de preparación del Compuesto WX42, Compuesto WX45, Compuesto WX46 se denominaron Compuesto WX15.

- 10 Dosis: Todos los compuestos de prueba se administraron por vía oral a razón de 25 mg/kg dos veces al día, con un intervalo de 8 h por día.

4. Medición de tumores e indicadores experimentales

- 15 Se utilizó un calibrador vernier para medir el diámetro del tumor dos veces por semana. La fórmula para calcular el volumen del tumor: $V = 0.5a \times b^2$, a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. La eficacia antitumoral del compuesto se evaluó mediante TGI (%) o tasa relativa de proliferación tumoral T/C (%). Tasa relativa de proliferación tumoral T/C (%) = $TRTV / CRTV \times 100 \%$ (TRTV: valor medio de RTV del grupo de tratamiento; CRTV: valor medio de RTV del grupo de control negativo). El volumen relativo del tumor (volumen relativo del tumor, RTV) se calculó basándose en los resultados de la medición del tumor y la fórmula de cálculo fue $RTV = V_t/V_0$, donde V_0 es el volumen del tumor medido en la administración de agrupación (es decir, D0), V_t es el volumen del tumor en una medición, y se utilizaron datos del mismo día para TRTV y CRTV

- 20 TGI (%) refleja la tasa de inhibición de crecimiento tumoral. $TGI (\%) = [1 - (\text{volumen tumoral medio al final de la administración en un grupo de tratamiento} - \text{volumen tumoral medio al comienzo de la administración en este grupo de tratamiento}) / (\text{volumen tumoral medio al final del tratamiento en el grupo de control con disolvente} - \text{volumen tumoral medio al comienzo del tratamiento en el grupo de control con disolvente})] \times 100 \%$.

- 25 Al final del experimento, se pesaron los tumores y se calculó el porcentaje de peso T/C. Tpeso y Cpeso representan los pesos de los tumores del grupo de administración y del grupo de control con vehículo, respectivamente.

5. Resultados experimentales

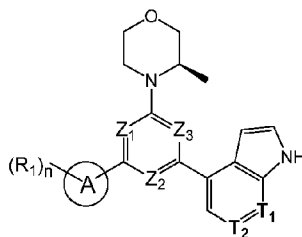
- 30 Este experimento evaluó la eficacia de los compuestos en un modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal humano, con el grupo de control con disolvente como referencia. Los volúmenes de tumor de cada grupo en diferentes momentos se muestran en la Figura 1. El día 17 de administración, T/C y TGI del grupo WX42 (25 mg/kg) fueron 27.8 % y 90.7 %, respectivamente, en comparación con el grupo de control con vehículo; T/C y TGI del grupo WX45 (25 mg/kg) fueron 32.3 % y 79.9 % respectivamente, en comparación con el grupo de control con vehículo; T/C y TGI del grupo WX46 (25 mg/kg) fueron 43.8 % y 79.9 % respectivamente, en comparación con el grupo de control con vehículo; T/C y TGI del grupo WX15 (25 mg/kg) fueron 46.7 % y 66.8 %, respectivamente, en comparación con el grupo de control con vehículo.

35 6. Conclusión

En este experimento, los presentes compuestos tuvieron un efecto inhibitor sobre el crecimiento de ratones portadores de tumores del modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células LoVo de cáncer colorrectal humano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

donde,

5 n es 1, 2, 3 o 4;

Z₁, Z₂ y Z₃ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por CH y N, y al menos uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es N;

T₁, y T₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por C(R₂) y N;

10 el anillo A se selecciona del grupo formado por pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridilo;

R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R;

15 R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R;

R se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R';

R' se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y NH₂;

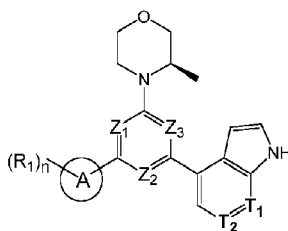
20 siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(3R)-3-metil-4-[6-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]pirimidin-4-il]morfolina,

(R)-4-(2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, o

(R)-5-(6-(3-metilmorfolino)-2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)pirimidin-4-il)piridin-2-amina.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

donde,

n es 1, 2, 3 o 4;

Z₁, Z₂ y Z₃ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por CH y N, y al menos uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es N;

30 T₁, y T₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por C(R₂) y N;

R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R;

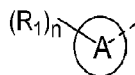
R se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R';

35 R' se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y NH₂; y

(i) el anillo A se selecciona del grupo formado por pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, y 1,2,4-triazolilo; y

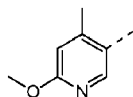
40 R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R;

o
(ii) la unidad estructural

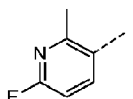


se selecciona del grupo formado por

5



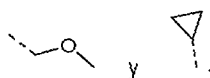
y



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada R se selecciona independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, Et y -O-CH₃.

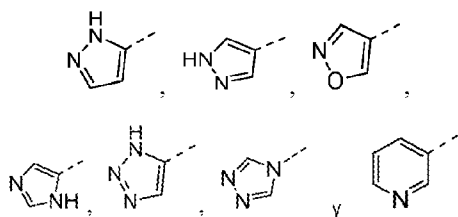
10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y ciclopropilo, en donde el alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, Et, -CH₂OH, -O-CH₃,

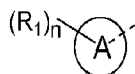


20 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CH₃, Et y -CH₂OH.

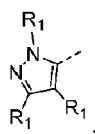
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el anillo A se selecciona del grupo formado por

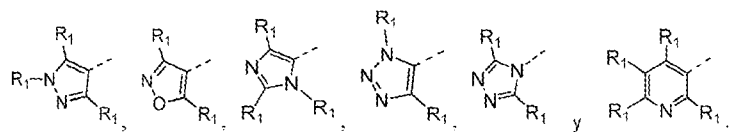


25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde la unidad estructural

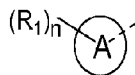


se selecciona del grupo formado por

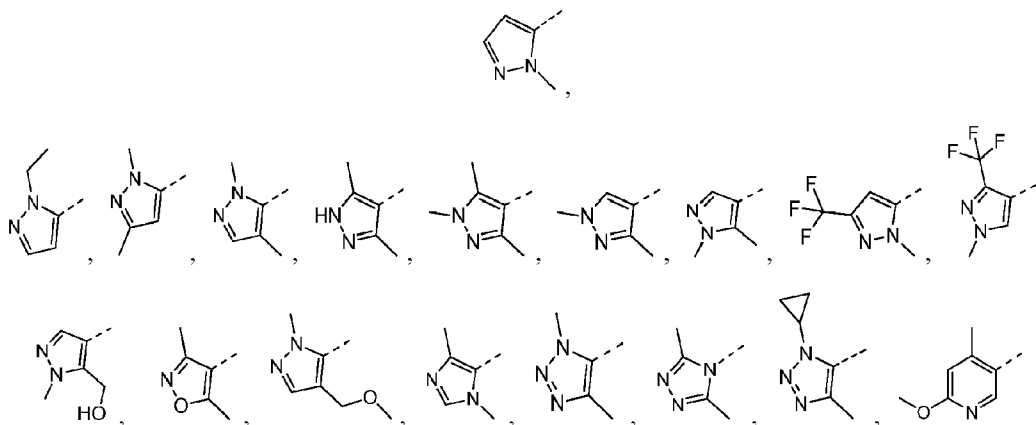




9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde la unidad estructural

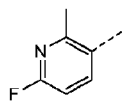


5 se selecciona del grupo formado por

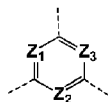


y

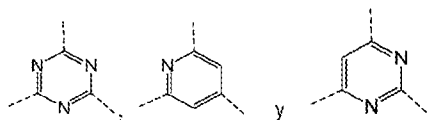
10



10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde la unidad estructural

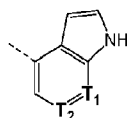


se selecciona del grupo formado por

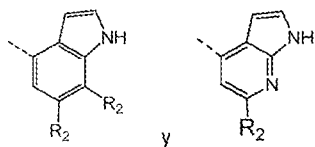


15

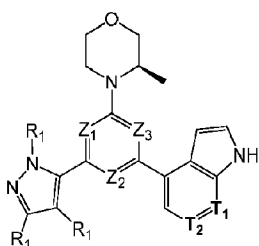
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde la unidad estructural



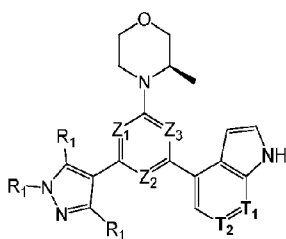
se selecciona del grupo formado por



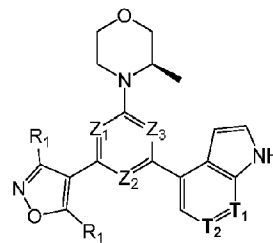
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona de



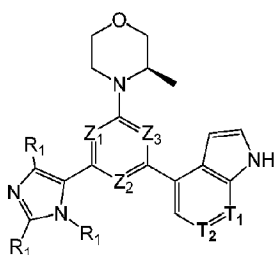
(II - 1)



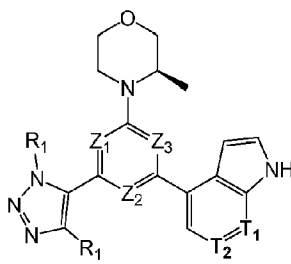
(II - 2)



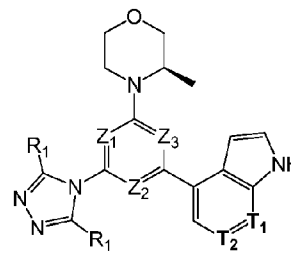
(II - 3)



(II - 4)

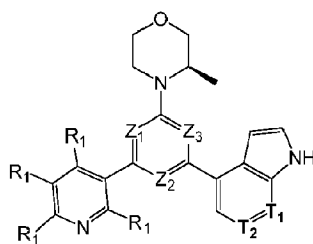


(II - 5)



(II - 6)

y



(II - 7)

donde

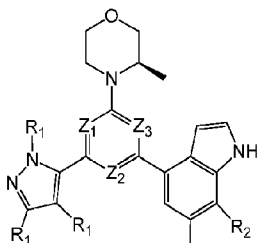
T₁, y T₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por C(R₂) y N;

Z₁, Z₂ y Z₃ se definen como en la reivindicación 1 o 2;

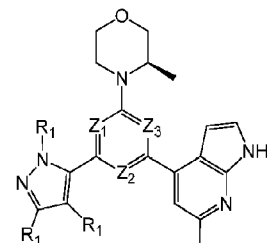
10 R₁ se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5;

R₂ se define como en la reivindicación 1 o 6.

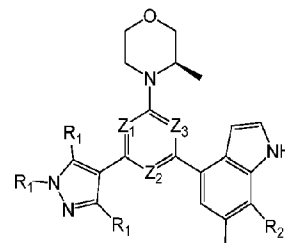
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona de



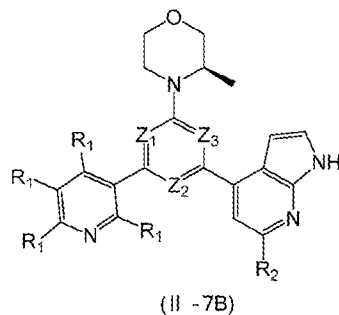
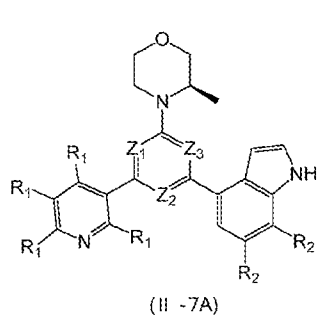
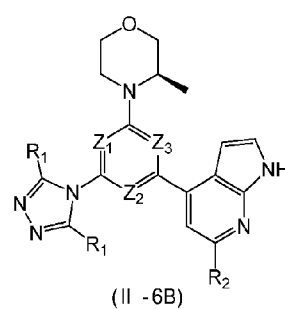
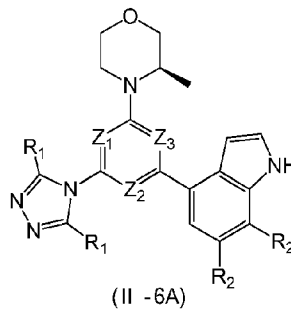
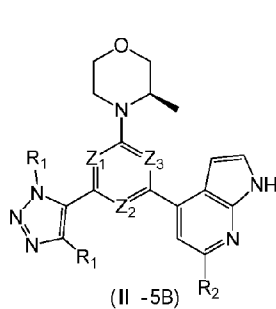
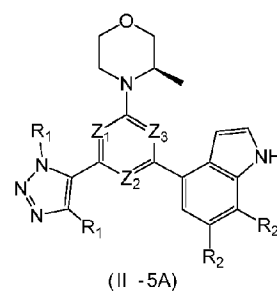
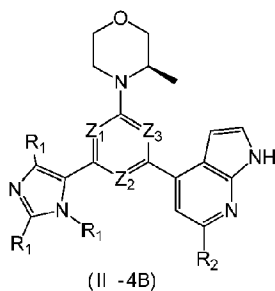
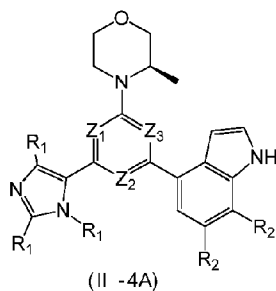
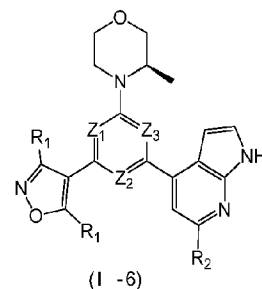
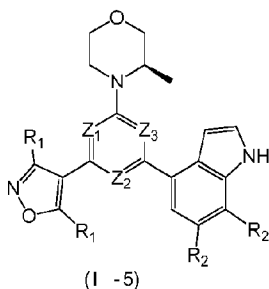
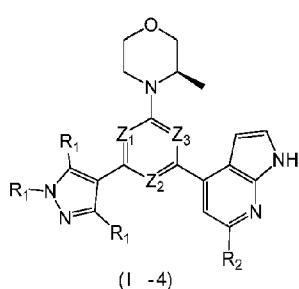
(I - 1)



(I - 2)



(I - 3)



y

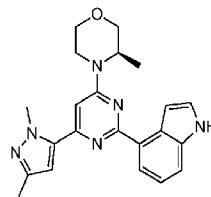
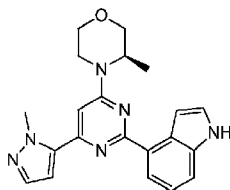
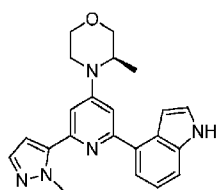
5 donde

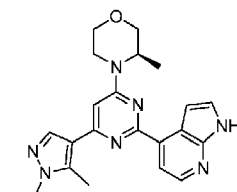
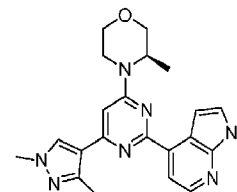
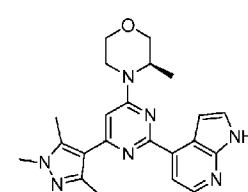
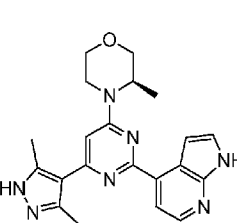
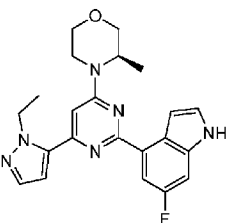
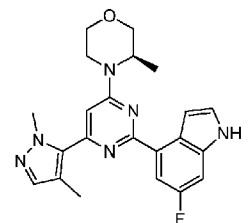
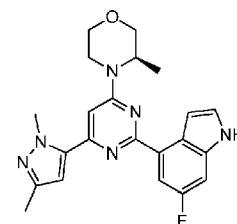
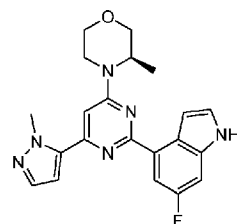
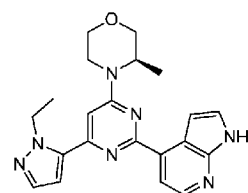
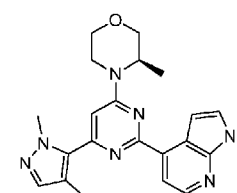
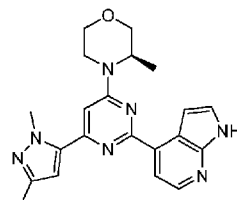
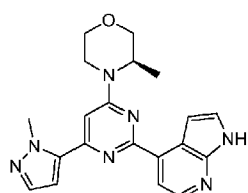
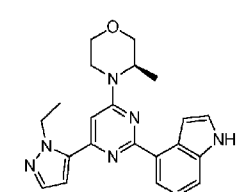
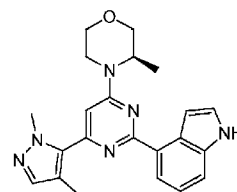
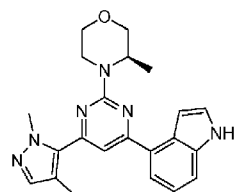
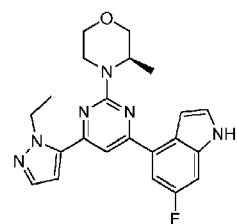
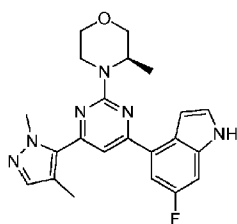
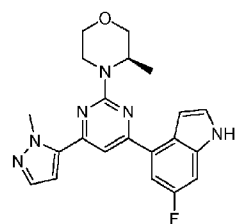
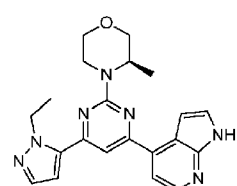
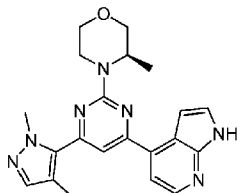
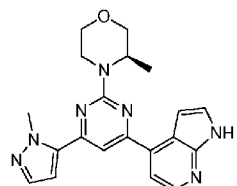
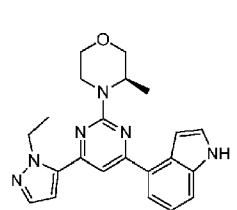
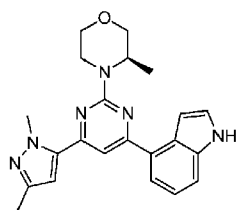
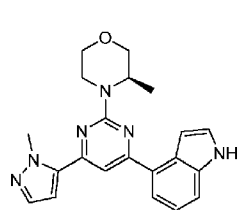
Z₁, Z₂ y Z₃ se definen como en la reivindicación 1 o 2;

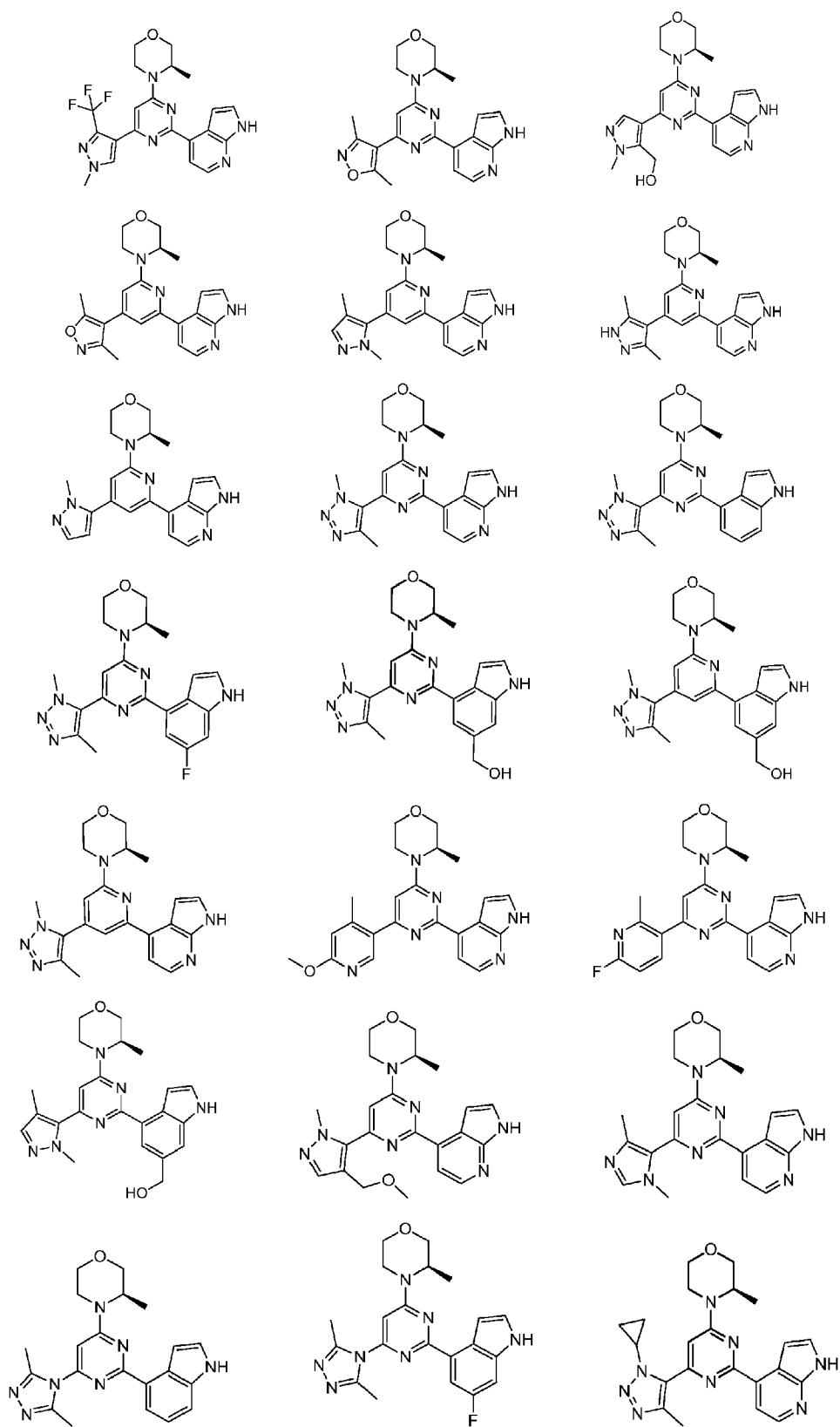
R₁ se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5;

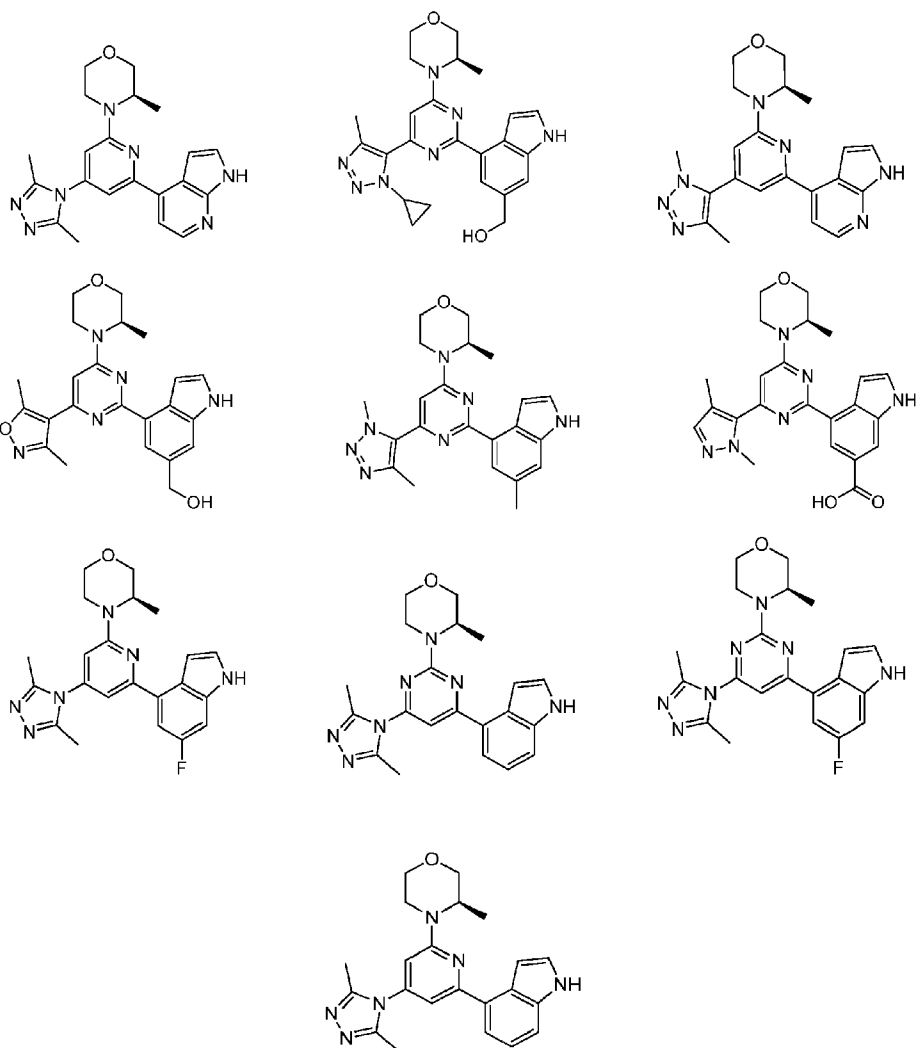
R₂ se define como en la reivindicación 1 o 6.

10 14. Un compuesto o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, seleccionado entre









y

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o el tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de tumores sólidos o tumores hematológicos.

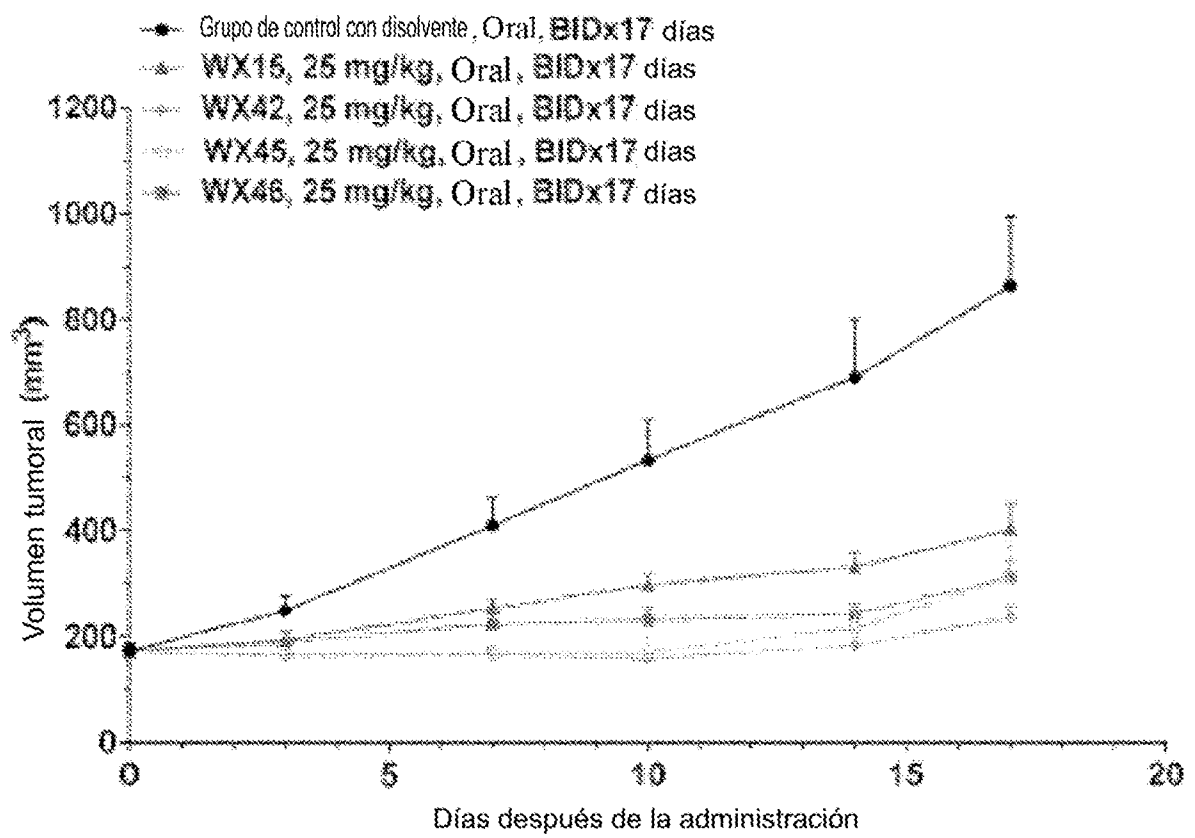


Figura 1